

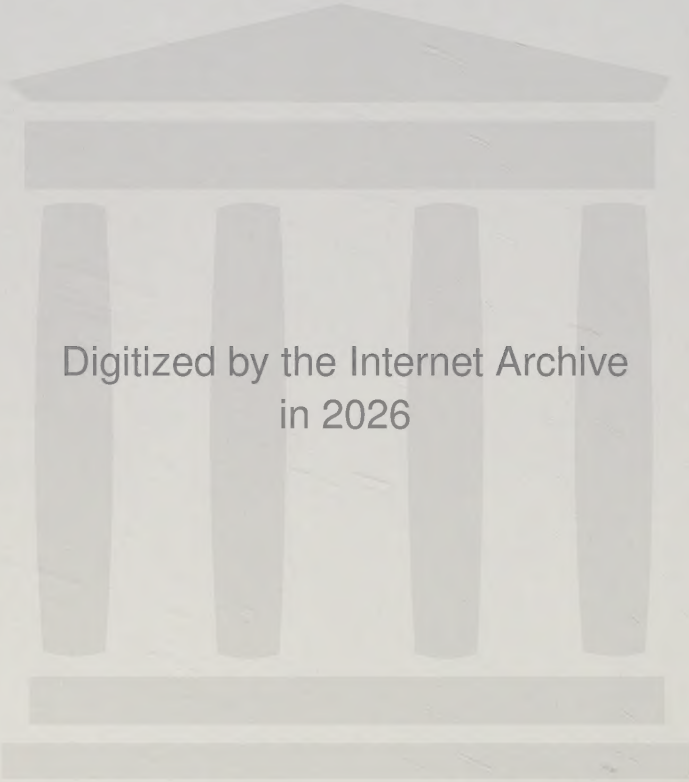
**PROGNOSE DES MALIGNEN MELANOMS DER HAUT
AB DEM ZEITPUNKT DES ERREICHENS VON
STADIUM II BZW. STADIUM III**

SABINE MÜLLER

1988

Disbui. München

1988



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Vorstand: Prof.Dr.med.Dr.h.c.mult.O.Braun-Falco

**PROGNOSE DES MALIGNEN MELANOMS DER HAUT
AB DEM ZEITPUNKT DES ERREICHENS VON
STADIUM II BZW. STADIUM III**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sabine Müller
aus Landshut
1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.Ch.Schmoeckel

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.Dr.h.c.mult.O.Braun-Falco

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der
mündlichen Prüfung: 07.07.1988

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	EINLEITUNG	1
1.1	Definition des malignen Melanoms	1
1.2.	Epidemiologie des malignen Melanoms	1
1.3.	Klinik des malignen Melanoms	2
1.3.1	Das oberflächlich spreitende Melanom (SMM)	4
1.3.2	Das primär noduläre Melanom (NMM)	4
1.3.3	Das Lentigo maligna Melanom (LMM)	4
1.3.4	Das akrolentiginöse Melanom (ALM)	4
1.4.	Stadien des malignen Melanoms	5
1.4.1	Die Einteilung in Mikrostadien (Clark Levels)	5
1.4.2	Die pt-Klassifikation	6
1.4.3	Klinische Stadien (TNM)	6
1.4.4	Stadieneinteilung nach UICC	7
1.5.	Therapie	7
1.6.	Differentialdiagnose	9
1.7.	Prognose	9
1.8.	Aufgabenstellung	11

	Seite
2. MATERIAL UND METHODIK - DURCHFÜHRUNG	12
2.1 Material	12
2.1.1 Tumorregister der Ludwig- Maximilians-Universität München	12
2.1.2 Verteilung der Patienten	12
2.1.2.1 Lymphknotenmetastasen	13
2.1.2.2 Fernmetastasen	15
2.1.2.3 Geschlechtsverteilung	17
2.2. Methodik	18
2.2.1 Sterbekurven	18
2.2.2 Statistik	19
3. ERGEBNISSE	20
3.1 Sterbekurven für Patienten mit Lymphknotenmetastasen	20
3.1.1 Überlebensraten	20
3.1.2 Abhängigkeit der Prognose vom erscheinungsfreien Intervall	20

3.2.	Sterbekurven für Patienten mit Fernmetastasen	23
3.2.1	Gesamtprognose nach Stadium III	23
3.2.2	Prognose der einzelnen Fernmetastasenlokalisationen	23
3.2.2.1	Hautmetastasen	25
3.2.2.2	Lungenmetastasen	25
3.2.2.3	ZNS-Metastasen	25
3.2.2.4	Lebermetastasen	28
3.2.2.5	Skelettmetastasen	28
3.2.2.6	Multilokuläre Fernmetastasen	28
3.3	Statistischer Vergleich aller Metastasenlokalisationen	32
3.4	Prognostischer Unterschied: Männer zu Frauen	32
4.	DISKUSSION	34
4.1.	Problematik des großen Patientenkollektivs	34
4.1.1	Wandel der diagnostischen Möglichkeiten	34
4.1.2	Wandel der Therapiegrundsätze	35
4.2.	Patienten mit Lymphknotenmetastasierung	36
4.2.1	Erstmetastasierung in die regionären Lymphknoten	36
4.2.2	Stadium II bereits bei Tumorentdeckung	36
4.2.3	Zeitpunkt der Lymphknotenmetastasierung	37
4.2.4	Überlebensrate ab Stadium II	38
4.2.5	Abhängigkeit der Überlebensrate vom Zeitpunkt der Lymphknoten-Metastasierung	38

4.3.	Patienten mit Fernmetastasierung	39
4.3.1	Anteil der Patienten mit Stadium III am Gesamtkollektiv	39
4.3.2	Lokalisationsverteilung der Fernmetastasen	40
4.3.3	Prognose unabhängig von der Metastasenlokalisation	40
4.3.4	Prognose abhängig von der Fernmetastasenlokalisation	41
4.4.	Prognose getrennt nach Geschlechtern	42
4.5.	Zusammenfassung der Diskussion und Ergebnisse	44
5.	ZUSAMMENFASSUNG	46
6.	LITERATURVERZEICHNIS	48
7.	DANKSAGUNG	61
8.	LEBENS LAUF	62

1. EINLEITUNG

1.1 Definition des malignen Melanoms

Das maligne Melanom ist ein äußerst bösartiger Tumor, der von den pigmentproduzierenden Zellen (Melanozyten; melas: griechisch schwarz) ausgeht.

Melanozyten findet man in Haut, Schleimhäuten und anderen Strukturen (z.B. Chorioidea).

Häufigster Primärsitz des malignen Melanoms ist jedoch die Haut.

1.2 Epidemiologie des Melanoms

Die Morbidität des malignen Melanoms beträgt 2 bis 20 pro 100.000 pro Jahr, die Mortalität 0,1 bis 3,3 pro 100.000 pro Jahr (67, 71, 79). Somit handelt es sich bei dem malignen Melanom um eine sehr seltene Erkrankung (6, 39) (1 % der malignen Tumore) (26). Sie ist jedoch von sehr großer Bedeutung, da sie eine Tumorerkrankung im Bereich von Haut und Schleimhäuten mit sehr schlechter Prognose darstellt (59).

Das maligne Melanom ist eine Erkrankung des mittleren Lebensalters; Neuerkrankungen findet man jedoch in allen Altersklassen mit einer ungewöhnlich großen Schwankungsbreite (39).

Die regionale Prävalenz des malignen Melanoms ist sehr unterschiedlich und unter anderem abhängig von der UV-Exposition der Bevölkerung. So findet man in England



20 maligne Melanome pro 1 Mio. Einwohner, in Australien 250 maligne Melanome pro 1 Mio. Einwohner (59). Als Ursache dieses Unterschiedes liegt die stärkere UV-Exposition der in Australien in Äquatornähe lebenden Menschen gegenüber denen in England nahe.

Frauen sind in Mitteleuropa fast doppelt so häufig von dieser Erkrankung betroffen wie Männer (39, 59). Dafür werden von verschiedenen Autoren hormonelle Aspekte in Kausalzusammenhang gebracht (10, 11, 36, 44, 58).

Rassische Zusammenhänge sind ebenso beschrieben (29, 52, 58, 72, 75, 88) wie familiäre Häufungen (37), eine traumatische Genese (36, 58, 81), immunologische Faktoren (37) und eine Entstehung durch chemische Noxen (Biphenyle, Petrochemikalien) (3).

Insgesamt gesehen steigt die Morbidität (6, 81) und sinkt die Mortalität des malignen Melanoms (12, 23, 70, 81), beides wahrscheinlich durch eine verbesserte Aufklärung der Ärzte und der Bevölkerung und die daraus resultierende erhöhte Früherkennungsrate bedingt (2, 23, 70).

1.3 Klinik des malignen Melanoms

Die meisten malignen Melanome entstehen auf dem Boden junctional aktiver Naevuszellnaevi, die Segregation von Naevuszellen in die Cutis zeigen (59). Man findet aber auch das Auftreten auf normaler, bislang gesunder Haut oder auf dem Boden einer Lentigo maligna, die eine Präkanzerose darstellt (59). Die wichtigsten Symptome, die eine Malignität wahrscheinlich machen, sind in Tabelle 1 aufgeführt (43).

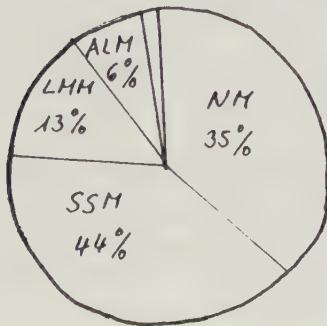
Tabelle 1: Klinische Melanomkriterien

M	Melanose (Pigmentveränderung)
E	Entzündung (meist gering)
L	Länge (Dauer der Veränderung)
A	Ausdehnung (ungleichmäßig)
N	Nässen (intermittierend, ggfs. blutig)
O	Oberfläche (unregelmäßig)
M	Mißempfindung (Juckreiz)

Am häufigsten sind die Kriterien 1, 4, 5, 6, und 7.
Die Zeitdauer (3) ist selten genau erinnerlich.

Man unterscheidet drei Haupttypen von Melanomalignomen:

- das superfiziell spreitende Melanom (44 %)
- das primär noduläre Melanom (35 %)
- das Lentigo maligna Melanom (13 %)
- und als morphologische Zwischenform das akrolentiginöse Melanom (6 %) (siehe Abbildung 1).



NM nodulär
SSM superfiziell spreitend
LMM Lentigo maligna
ALM akral-lentiginös
unklassifiziert 2 %

Abbildung 1: Verteilung der Melanomtypen
Erlangen 1969 bis 1979 (n = 444) (43)

1.3.1 Das oberflächlich spreitende Melanom (SMM)

Das SMM ist aus atypischen Melanozyten aufgebaut, durchsetzt die gesamte Epidermis und breitet sich sehr flach und zentrifugal aus. Der anfänglich gelbbraun bis braunschwarz gefärbte Tumor verfärbt sich später blau bis rot.

1.3.2 Das primär noduläre Melanom (NMM)

Das NMM wächst von Anfang an vertikal-invasiv, oft erodierend und knotig exulzierend. Der Primärknoten ist scharf begrenzt, halbkugelförmig erhaben, gestielt oder nicht gestielt und von einheitlicher Farbe (dunkelbraun bis schwarz).

1.3.3 Das Lentigo maligna Melanom (LMM)

Das LMM entwickelt sich aus atypischen Melanozyten der Lentigo maligna in der unteren Epidermisschicht bei zunächst erhaltener Basalis. Von einem invasiven Wachstum spricht man erst nach Durchbrechung der Basalmembran; die Tumordinvasion erfolgt in vertikaler Richtung.

1.3.4 Das akrolentiginöse Melanom (ALM)

Das ALM findet sich - seinem Namen entsprechend - an den Akren, d.h. hauptsächlich im Bereich von Fußsohle und Zehen, aber auch in den Handflächen und an den Fingern. Es breitet sich zunächst radial aus, nach Monaten oder Jahren erfolgt eine dermale vertikale Invasion (59).

1.4 Stadien des malignen Melanoms

Das maligne Melanom wird in Stadien eingeteilt. Besonders bewährt hat sich zum einen die histologische Einteilung in Mikrostadien (40, 59) nach Clark und Mihm, auch "Levels of invasion" genannt (21), zum anderen die Einteilung in die klinischen Stadien (77). Eng mit der Einteilung in Mikrostadien korreliert die Einteilung in pt-Klassen, wenn auch nicht immer Übereinstimmung besteht (41).

1.4.1 Die Einteilung in Mikrostadien (Clark Levels)

Man unterscheidet histologisch beim Primärtumor des malignen Melanoms im Stadium I hinsichtlich der Tiefenausdehnung fünf Stadien nach Clark und Mihm (59):

Invasionstiefe 1: Tumor liegt noch ganz intraepidermal, die Basalmembran ist völlig intakt.

Invasionstiefe 2: Superfizieller Tumor, die Basalmembran ist eben durchbrochen. Die Invasion ins Korium beginnt.

Invasionstiefe 3: Die Tumormassen füllen das ganze Stratum papillare des Korium aus.

Invasionstiefe 4: Die Tumormassen reichen bis in das Stratum reticulare des Korium.

Invasionstiefe 5: Die Tumormassen sind in die Subcutis eingedrungen.

1.4.2 pt-Klassifikation

Die pt-Klassifikation nach Breslow orientiert sich an der Tumordicke des Primärtumors (mm). Von pt 1 spricht man bei einer Tumordicke von $< 0,75$ mm (entspricht meist Mikrostadium II), pt 2 bedeutet eine Tumordicke von $0,76 - 1,50$ mm (entspricht meist Mikrostadium III), pt 3 eine Tumordicke von $1,51 - 3,0$ mm (Mikrostadium IV) und pt 4 eine Tumordicke $> 3,00$ mm (Mikrostadium V). Diese Einteilung erscheint sehr willkürlich, die Begrenzung der pt-Klassen werden jedoch empirisch ermittelt, indem retrospektiv Tumordicken mit vergleichbarer Prognose zu Klassen zusammengefaßt werden (siehe 1.7 - Prognose). Korrelat der exakten Stadieneinteilung entsprechend der Tumordicke ist die jeweilige Tiefe der histologischen Schicht (siehe 1.4.1), die je eine gegebene Größe darstellt.

1.4.3 Klinische Stadien (TNM)

Die klinische Stadieneinteilung (Stadien I, II und III) korreliert eng mit dem neueren in weiten Bereichen der Medizin verwendeten TNM-Schema, das noch exakter diskriminiert.

Stadium I: Es existiert nur ein Primärtumor (TNOMO); gegenwärtig wird keine Klassifikation von T empfohlen.

Stadium II: Es existieren Lymphknotenmetastasen bzw. lokale Metastasen (TN 1 - 4 MO).-

Stadium III: Es liegen bereits Fernmetastasen vor (TN x M1).

1.4.4 Stadieneinteilung nach UICC

Eine weitere Stadieneinteilung wurde von der International Union Against Cancer (UICC) entwickelt (79):

Stadium Ia: Mikrostromium 2 und 3 und/oder
Tumordurchmesser unter 1,5 mm.

Stadium Ib: Mikrostromium 3/4/5 und/oder
Tumordurchmesser über 1,5 mm.

Stadium II: Regionale Lymphknotenmetastasen und/oder
Satelliten und/oder Intrastitmetastasen.

Stadium III: Juxtaregionale Lymphknotenmetastasen.

Stadium IV: Fernmetastasen.

1.5 Therapie

Die Therapie des malignen Melanoms ist abhängig vom Stadium, bisher jedoch keineswegs einheitlich, da aufgrund der geringen Fallzahlen bisher noch keine Studie den Beweis für eine überlegene Methode erbringen konnte. Probeentnahmen werden wegen der Gefahr der Metastasierung einheitlich abgelehnt. Es wird die möglichst frühzeitige Exzision mit mindestens 3 bis 5 cm Sicherheitsabstand im Radius bis zur Faszie angestrebt (9, 32). Bei besonderen Lokalisationen wie z.B. im Gesicht kann diese Forderung nur mit Einschränkung erfüllt werden, an Fingern oder Zehen erfolgt eine Tumorentfernung per amputationem.

Es gibt Untersuchungen die besagen, daß bei geringeren Sicherheitsabständen Lokalrezidive häufiger auftreten (2, 19, 28, 32, 49, 66), die Patienten jedoch nicht früher versterben (14, 23, 24, 66, 70). In neueren Untersuchungen ist der Wert des Sicherheitsabstandes jedoch umstritten.

An einigen Zentren wird auch ohne einen klinisch verdächtigen Lymphknotenbefund die Dissektion der regionalen Lymphknoten durchgeführt. Gezielte Untersuchungen lassen einen Erfolg dieser Methode in ausgewählten Fällen vermuten (4, 5, 17, 32, 33, 38, 42, 84). Andere Autoren zweifeln jedoch einen Vorteil dieser Methode an und stellen sie deshalb in Frage (30, 35, 51, 53, 63, 85).

Bei Patienten der Mikrostadien IV und V wurde auch schon anstelle der Lymphknotenextirpation mit intra-lymphatischen Injektionen von Radionucleotiden (Jod 131, 32-Phosphor-Lipiodol) behandelt, was vom Erfolg her bei diesen "high risk melanomas" der Lymphknotenextirpation wahrscheinlich gleichwertig ist (76). Im Rahmen der adjuvanten Therapie kommen Zytostatika zum Einsatz, von denen Phenylalanin Mustard (Alkeran) als das wirksamste bei malignen Melanomen gilt (69). Wegen der Wärmeempfindlichkeit der Melanomzellen wird bei Extremitätenmelanomen auch hypertherm fundiert (15, 20, 54, 68, 73, 74). In manchen Fällen wurden maligne Melanome bestrahlt oder wurden auch vor der Exzision vorbestrahlt (Gesamtdosis 8 - 10.000 R) (59). Diese Bestrahlungstherapie ist heute kaum noch üblich und wird allenfalls palliativ angewandt. Einen positiven Einfluß auf das Immunsystem erhofft man sich durch BCG-Impfungen (27, 61, 89) und Gabe von Dinitrochlorbenzol, einem hochpotenten Allergen (62), teils mit sehr guten Ergebnissen (16, 45, 46, 78, 82, 83, 86).

1.6 Differentialdiagnose

Die Differentialdiagnose des malignen Melanoms ist schwierig, weil sie eine große Anzahl verschiedener Krankheitsbilder umfaßt und sich wegen der gefürchteten iatrogenen Metastasierung eine invasive Diagnostik, wie z.B. die Inzisionsbiopsie verbietet. Die Verdachtsdiagnose malignes Melanom wird daher in den meisten Fällen erst intraoperativ durch eine Schnellschnitt-Untersuchung gesichert. Im wesentlichen kommen differentialdiagnostisch folgende Krankheitsbilder in Frage:

- pigmentierte seborrhoische Warze
- pigmentiertes Basaliom
- pigmentierter Morbus Bowen
- pigmentiertes Histiozytom
- thrombosiertes Angiom
- Granuloma pyogenicum.

1.7 Prognose

Die Prognose (lateinisch prognoscere: vorhersehen) ist eine statistische Größe, sie macht also keine Aussage über das Individuum, sondern über die wahrscheinliche Zukunft einer Gruppe. Trotzdem stellt ihre Kenntnis die einzige Möglichkeit dar - sowohl für den Arzt als auch für den Patienten - die Zukunft des einzelnen Kranken in der Gegenwart wenigstens abzuschätzen, wenn sie schon nicht vorhergesehen werden kann. Sie kann somit bei der Therapieauswahl wertvolle Entscheidungshilfe liefern, bei der Beurteilung der Wirksamkeit verschiedener Therapiemaßnahmen helfen und nicht

zuletzt die individuelle Führung des Patienten und adäquate Lebensgestaltung durch den Kranken selbst wesentlich erleichtern. Diesbezügliche Einschränkungen sind jedoch geboten, da die Prognose als eine Eigenart des malignen Melanoms in sehr weitem Spielraum variiert (39).

Seit langem sind Faktoren bekannt, die die Prognose des malignen Melanoms wesentlich beeinflussen; sie sind von ganz unterschiedlichem Gewicht (39).

Stadium
Geschlecht
Eindringtiefe
Exophytie
Lokalisation
MM-Klassifikation (Typeneinteilung)

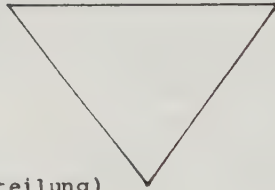


Abbildung 2: Rangmäßige Gewichtung der prognostischen Faktoren beim malignen Melanom

Relativ geringen Einfluß hat der Typ des malignen Melanoms (Klassifizierung des malignen Melanoms siehe Seite 4); den ungünstigsten Verlauf zeigt wohl das primär noduläre maligne Melanom (NMM).

Ähnlich unsicher ist die Ableitung der Prognose aus der Lokalisation.

Signifikant verschlechtert sich die Prognose entsprechend dem Ausmaß der Exophytie (59). Von der Exophytie kann nur begrenzt auf die Eindringtiefe geschlossen werden (59), die für die Einteilung der Mikrostadien relevant ist (siehe 1.4.1 und 1.4.2). Therapie (siehe 1.6) und Prognose hängen

entscheidend davon ab. Leider steht die Größe "histologische Tumordicke" für die frühzeitige Festlegung des Procedere nicht zur Verfügung, da sie erst intra- bzw. postoperativ erfaßt werden kann.

Ein wichtiges prognostisches Kriterium stellt das Geschlecht dar. Männer haben in fast allen Statistiken deutlich schlechtere Prognosen als vergleichbare Frauen. Diese Tatsache soll in der Diskussion noch besprochen werden.

Das klinische Stadium (siehe 1.4.3) erlaubt die zuverlässigste Aussage über die Prognose des malignen Melanoms (5, 13, 28).

Zur Verbesserung einer prognostischen Aussage wurden Untersuchungen mit verschiedenen Kombinationen prognostischer Kriterien durchgeführt (7, 22, 48).

In der Abbildung 2 nicht erwähnt, jedoch aussagekräftig, ist der prognostische Index, das Produkt aus Mitoseindex und Tumordicke (31, 64, 65). Er zeichnet sich durch relativ niedrige Raten sowohl von falsch-positiven als auch falsch-negativen Ergebnissen aus und gilt daher als hartes prognostisches Kriterium beim malignen Melanom.

1.8 Aufgabenstellung

Hauptfrage dieser Untersuchung war, ob bei nachgewiesenem Vorliegen von Metastasen des malignen Melanoms (Tumorstadien II und III) die Patienten realistisch Heilungschancen haben oder ob sie langfristig gesehen alle ein Opfer ihrer Krankheit werden. Zu diesem Zweck wurde retrospektiv die Abhängigkeit der Prognose der Erkrankung vom klinischen Erkrankungsstadium durch Erstellung und Vergleich von Sterbetafeln bestimmt.

2. MATERIAL UND METHODIK - DURCHFÜHRUNG

2.1 Material

2.1.1 Tumorregister der Ludwig-Maximilians-Universität München

Im Tumorregister der Ludwig-Maximilians-Universität München waren bis Ende 1982 1.827 an malignem Melanom erkrankte Patienten erfaßt, die zwischen 1963 und 1982 in der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität in Behandlung waren. In diesem Tumorregister werden Angaben über die Art und Lokalisation des Tumors, das Stadium der Erkrankung und über den weiteren Erkrankungsverlauf gespeichert.

Da ein bereits erfolgtes Abrufen der Prognosen für Patienten ab dem Zeitpunkt des Erreichens von Stadium II bzw. III aus dem Computer unglaubliche Ergebnisse erbracht hatte, wurden die zur Untersuchung benötigten Angaben direkt aus den Krankenakten des Archivs der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München gewonnen. Von Interesse waren dabei der Zeitpunkt der Operation des Primärtumors und das spätere Metastasierungsmuster mit Angabe über den Zeitpunkt des Auftretens und die Art der Metastase. Unterschieden wurde zwischen Lymphknotenmetastasen und den verschiedenen Fernmetastasen.

2.1.2 Verteilung der Patienten

Von den 1.827 in München registrierten Patienten wurden bei 461 im Erkrankungsverlauf Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen diagnostiziert.

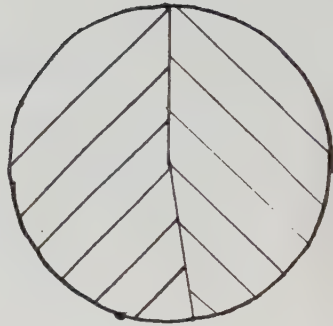
2.1.2.1 Lymphknotenmetastasen

Im Beobachtungszeitraum traten bei 254 Patienten (13,9 %) Lymphknotenmetastasen als Erstmetastasen auf; damit waren diese Patienten dem Tumorstadium II zuzuordnen. Nicht dem Tumorstadium II zugerechnet werden konnten solche Patienten, bei denen die Lymphknotenmetastasen erst nach dem Auftreten von Fernmetastasen, also bereits nach Erreichen des Stadiums III, in Erscheinung traten. Bei 121 dieser Patienten (47 % der Patienten mit Lymphknotenmetastasen) im Stadium II trat während der Beobachtungszeit kein Fortschreiten der Erkrankung, d.h. keine Fernmetastasierung auf. Von diesen verstarben 29 Patienten während des Beobachtungszeitraumes, 30 Patienten entzogen sich weiteren Kontrollen, von 62 Patienten war 1982 bekannt, daß sie lebten und sich noch immer im Stadium II befanden. Von den 133 Patienten (53 % der Patienten mit Lymphknotenmetastasen), die nach Erreichen des Stadiums II eine Fernmetastasierung erlitten, verstarben 101 Patienten, 23 entzogen sich den Kontrollen, 9 lebten bis 1982 in Beobachtung (Abbildung 3).

Wie Abbildung 3 zeigt starben von den Patienten, die von Stadium II nach Stadium III gelangt waren, prozentual mehr als von denen, die im Tumorstadium II verblieben waren (76 % gegenüber 24 %). Entsprechend lebte 1982 ein größerer Prozentsatz der Letztgenannten (51 % gegenüber 7 %). Der Anteil der Patienten, die sich einer Beobachtung entzogen, ist mit 25 % bz. 17 % in beiden Kollektiven annähernd gleich.

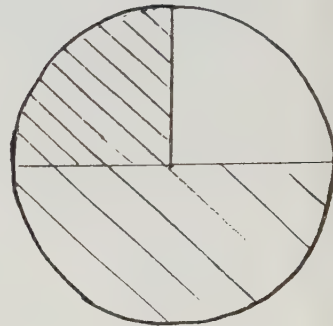
Verteilung der Patienten mit
Lymphknotenmetastasen (n = 254)

- ☒ Patienten ohne nachfolgende Fernmetastasierung (n = 121)
- ☒ Patienten mit nachfolgender Fernmetastasierung (n = 138)



Verteilung der Patienten ohne
nachfolgende Fernmetastasierung
(n = 121)

- ☐ verstorbene Patienten (n = 29)
- ☒ aus der Beobachtung ausgeschiedene Patienten (n = 30)
- ☒ bei Abschluß der Untersuchung lebende Patienten (n = 62)



Verteilung der Patienten mit nach-
folgender Fernmetastasierung (n = 133)

- ☐ verstorbene Patienten (n = 101)
- ☒ aus der Beobachtung ausgeschiedene Patienten (n = 23)
- ☒ bei Abschluß der Untersuchung lebende Patienten (n = 9)

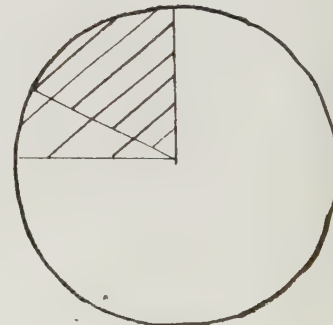


Abbildung 3: Verteilung der Patienten mit Metastasen

2.1.2.2 Fernmetastasen

Bei 340 (18,6 % des Gesamtkollektivs) der an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München beobachteten Patienten traten im Krankheitsverlauf Fernmetastasen auf. Dabei wurden sowohl Patienten berücksichtigt, die sich bei Behandlungsbeginn im Stadium II befanden als auch Patienten, die ohne zuvor Lymphknotenmetastasen zu entwickeln initial eine Fernmetastasierung erlitten hatten. Da für die Betrachtung der Prognose ab Erreichen von Stadium III nur der Zeitpunkt des Auftretens der 1. Fernmetastase von Bedeutung ist, wurde jeweils nur diese berücksichtigt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Einteilung der Patienten mit Fernmetastasierung in "sofort Stadium III" oder "zunächst Stadium II"

	zunächst Stadium II	sofort Stadium III	
absolut	133	207	340
relativ	39 %	61 %	100 %

Von den 340 Patienten mit Fernmetastasierung trat bei 132 Patienten (38,8 %) die erste Fernmetastase in der Haut, bei 53 Patienten (15,6 %) in der Lunge, bei 30 Patienten (8,8 %) im ZNS, bei 11 Patienten (3,2 %) in der Leber, bei 9 Patienten (2,6 %) im Skelett und bei 105 Patienten (30,9 %) "multiloculär" auf (Abbildung 4).

Die Bezeichnung "multilokulär" besagt, daß zum Zeitpunkt der Feststellung des Stadiums III gleichzeitig Fernmetastasen in verschiedenen Organen gefunden wurden. Bei den 105 Patienten mit multilokulärer Metastasierung finden sich 231 Einzellokalisationen. Ihre Verteilung wird aus Tabelle 3 ersichtlich.

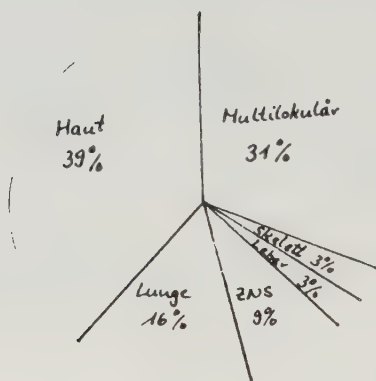


Abbildung 4: Verteilung der Lokalisationen der Fernmetastasen

Tabelle 3: Verteilung der Einzellokalisationen bei multilokulärer Fernmetastasierung (1. Ereignis)

Lokalisation	absolut	%
Haut	48	21
Lunge	72	31
ZNS	21	9
Leber	32	14
Skelett	22	9
sonstige	36	16

Unter den Begriff "sonstige" fallen die für Fernmetastasen des malignen Melanoms seltenen Lokalisationen, die in ein bis fünf Fällen auftreten, wie Pleura, Mediastinum, Peritoneum, Magen, Duodenum, Colon, Blase, Niere, Milz, Schilddrüse, außerdem die in 10 Fällen erfolgte Angabe "multiple Organe" ohne konkrete Lokalisationsbezeichnung.

Aus Tabelle 3 und Abbildung 4 läßt sich entnehmen, daß neben Hautmetastasen Metastasen in der Lunge die am häufigsten aufgetretenen Fernmetastasen sind; darauf folgen ZNS-, Leber- und Skelettmetastasen in absteigender, aber grundsätzlich vergleichbarer Häufigkeit.

2.1.2.3 Geschlechtsverteilung

Lymphknoten- und Fernmetastasen sind bei beiden Geschlechtern ähnlich verteilt (Tabelle 4), so daß eine vergleichende Betrachtung für die Prognose aufgeteilt nach Geschlechtern sinnvoll erscheint. Für die Lokalisationen Leber und Skelett würden sich bei einer getrennten Betrachtung so geringe Fallzahlen ergeben, daß auf diese im folgenden verzichtet wurde.

Tabelle 4: Geschlechtsverteilung der Metastasenlokalisationen

Lokalisation	n gesamt	o		o	
		n	%	n	%
Lymphknoten	254	128	50,4	126	49,6
Haut	132	56	42,4	76	57,6
Lunge	53	31	58,5	22	41,5
ZNS	30	16	53,3	14	46,7
Leber	11	5	45,5	6	54,5
Skelett	9	5	55,6	4	44,4
multiloculär	105	50	47,6	55	52,4
Summe	594	291	49,0	303	51,0

2.2 Methodik

2.2.1 Sterbekurven

In dieser Arbeit wurden die einzelnen Überlebenskurven für Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen allgemein und aufgeschlüsselt in Haut-, Lungen-, ZNS-, Leber- und Skelettmetastasen bestimmt und in ihrem Verlauf miteinander verglichen.

Dabei wurden in jeweils einmonatlichen Abständen der Anteil der noch lebenden Patienten einer bestimmten Gruppe (z.B. Patienten mit Lymphknotenmetastasen) sowohl getrennt nach Geschlechtern als auch ohne getrennte Berücksichtigung des Geschlechtes nach folgender Formel errechnet:

Anzahl der noch lebenden Patienten der Gruppe

Anzahl der Patienten der Gruppe minus Anzahl der zu diesem Zeitpunkt bereits ausgeschiedenen Patienten der Gruppe.

Die so entstandenen Werte wurden in Koordinatensysteme eingetragen, wobei auf der Abszisse der Prozentsatz der noch lebenden Patienten und auf der Ordinate der dazugehörige Zeitraum nach Feststellung der Metastasierung (in Monaten) abgetragen wurde und die Punkte zu Kurven verbunden.

Es ergaben sich so jeweils drei Kurven:

- a) eine für alle Patienten der Gruppe gemeinsam
- b) eine für die männlichen Patienten
- c) eine für die weiblichen Patienten dieser Gruppe.

Um eine Aussage treffen zu können, ob die Zeitspanne des erkenntnisfreien Intervalls nach der Operation einen Einfluß auf die weitere Prognose der Erkrankung hat, wurden je eine Überlebenskurve erstellt für Patienten, die sofort, 1 bis 6 Monate, 7 bis 12 Monate, 13 bis 24 Monate, 25 bis 36 Monate, 37 bis 48 Monate und 49 und mehr Monate nach dem Primärereignis ihre Metastasierung erlitten. Diese errechnete Kurven wurden wieder in ein gemeinsames Koordinatensystem eingetragen und statistisch miteinander verglichen.

2.2.2 Statistik

Zum Vergleich der Sterbekurve wurde der Mantel-Cox-Test verwendet.

Die Null-Hypothese lautete dabei: die Gruppe habe eine gleiche Altersverteilung. Angegeben werden jeweils p (Wahrscheinlichkeit des Fehlers erster Ordnung), der Median (geschätzter Zeitpunkt, zu dem 50 % des Kollektivs verstorben sind) und das arithmetische Mittel (statistisch geschätzte Durchschnittsüberlebensdauer).

Bei Median und arithmetischem Mittel sind statistische Schätzungen erforderlich, damit das Ergebnis nicht durch die Anzahl der Patienten verfälscht wird, die sich weiterer Beobachtung durch Fernbleiben bei Kontrolluntersuchungen entziehen.

3. ERGEBNISSE

3.1 Sterbekurve für Patienten mit LK-Metastasen

3.1.1 Überlebensraten

In Abbildung 5 ist die Sterbekurve für Patienten mit Lymphknotenmetastasierung dargestellt. Dabei wurde der Zeitpunkt der Erfassung der ersten LK-Metastase als Nullpunkt für die Berechnung der Überlebenszeit gewählt. Es ergibt sich vom Beginn des Stadiums II ab eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 74 %, eine Zwei-Jahres-Überlebensrate von 47 % und eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 22 %. Selbst zehn Jahre nach der LK-Metastasierung lebten noch 6 % der Patienten.

Die mittlere Überlebenszeit beträgt 65,15 Monate, der Median 29 Monate. Der Unterschied in der Prognose für Männer und Frauen ist signifikant ($p = 0,0206$). Während die Hälfte der Männer bereits 18 Monate nach Feststellung der LK-Metastase verstorben ist, leben 50 % der Frauen länger als 28 Monate.

3.1.2 Abhängigkeit der Prognose vom erscheinungsfreien Intervall

Die erste Lymphknotenmetastase wurde bei den Melanompatienten im Abstand von 0 Monaten bis zu 13 Jahren 8 Monaten nach Auftreten des Primärtumors festgestellt. Bei 10,2 % ($n = 26$) der Patienten konnten Lymphknotenmetastasen bereits bei der Exzision des Primärtumors nachgewiesen werden, bei 22,4 % ($n = 57$) traten sie während der ersten sechs Monate, bei ebenfalls 22,4 % ($n = 57$) innerhalb des ersten Jahres, bei 9,5 % ($n = 24$) im zweiten Jahr und schließlich bei 15,4 % ($n = 39$) erst nach dem dritten Jahr auf (Abbildung 6).

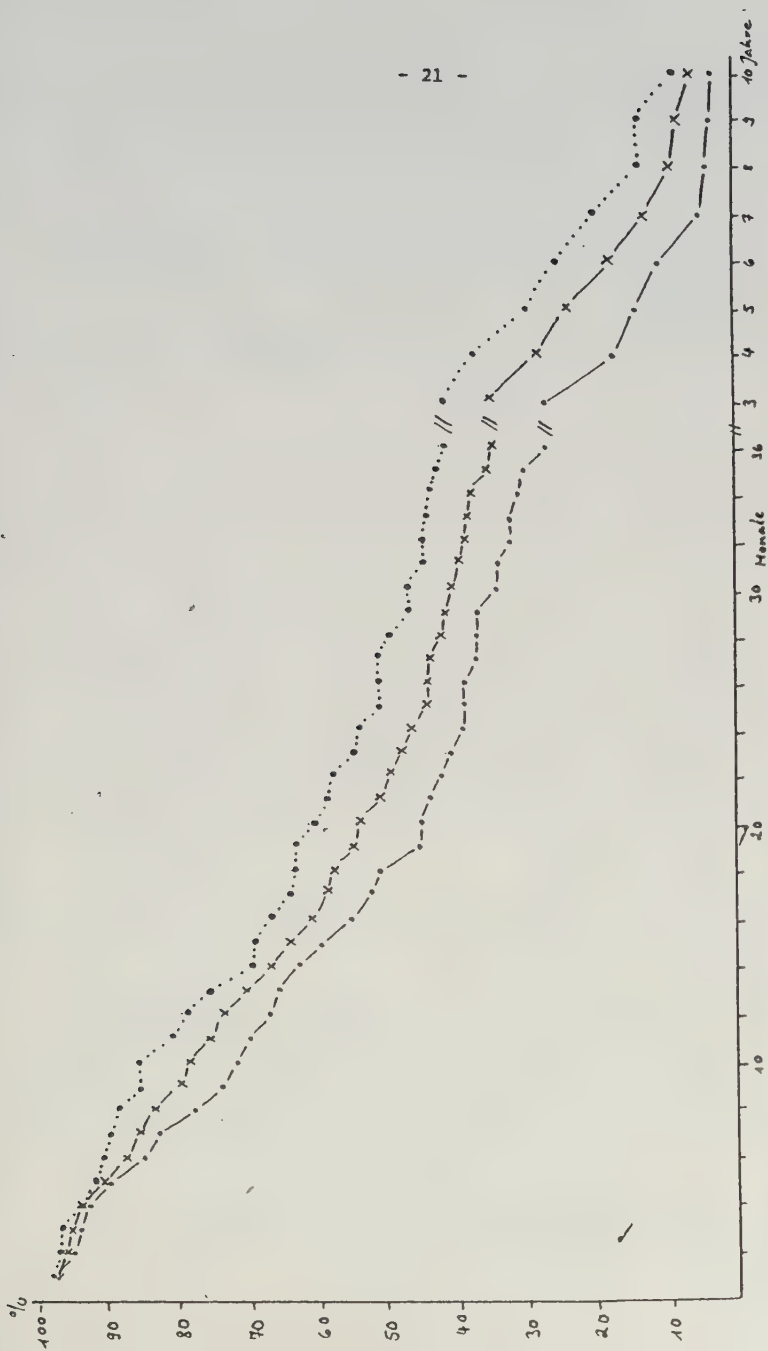


Abbildung 5: Sterbekurven für das Ereignis Lymphknotenmetastasierung p ($\sigma^2 \leftarrow \rightarrow \hat{q} = 0,0206$)

●●●	mittlere Überlebenszeit: 76 Monate	Median: 36 Monate
●—●	mittlere Überlebenszeit: 50 Monate	Median: 22 Monate
x—x	ges. mittlere Überlebenszeit: 65 Monate	Median: 29 Monate

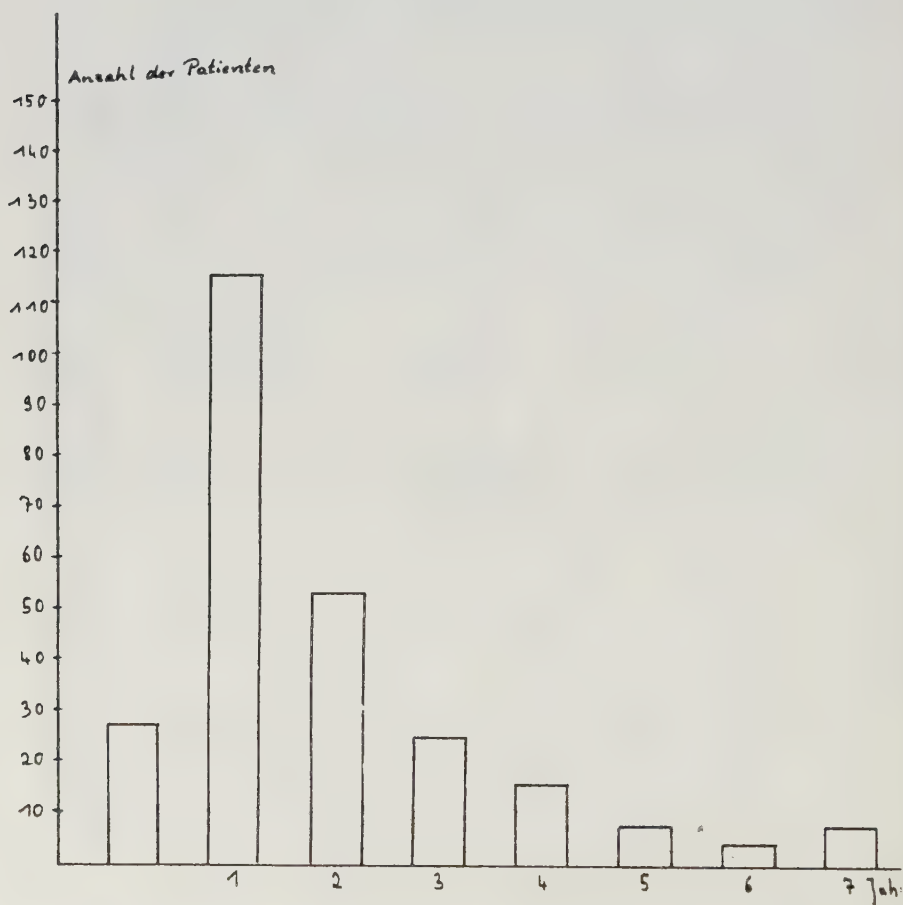


Abbildung 6: Zeitspanne bis zur Lymphknotenmetastasierung nach Primäreignis

Die Inzidenz für das Ereignis Lymphknotenmetastasierung nimmt mit der Länge des erscheinungsfreien Intervalls nach Primärtumorexzision exponentiell ab.

In Abbildung 7 sind die Überlebenskurven der Patienten unterschieden nach der Länge des metastasenfreien Zeitraumes dargestellt. Die einzelnen Kurven liegen dicht gedrängt und überschneiden sich; es besteht kein signifikanter Unterschied ($p > 0,5799$) in der Lebenserwartung abhängig vom Metastasierungszeitpunkt.

3.2 Sterbekurven für Patienten mit Fernmetastasen

3.2.1 Gesamtprognose nach Stadium III

Bei 340 Patienten traten Fernmetastasen auf. Die Gesamtprognose ergibt sich als gemittelter Wert der Überlebenskurven aller Patienten mit Fernmetastasierung. Hier ergibt sich eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 33 %, eine Zwei-Jahres-Überlebensrate von 16 % und eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 4 %.

3.2.2 Prognose der einzelnen Fernmetastasenlokalisationen

Die Prognose wurde für die einzelnen Lokalisationen der Fernmetastasen berechnet.

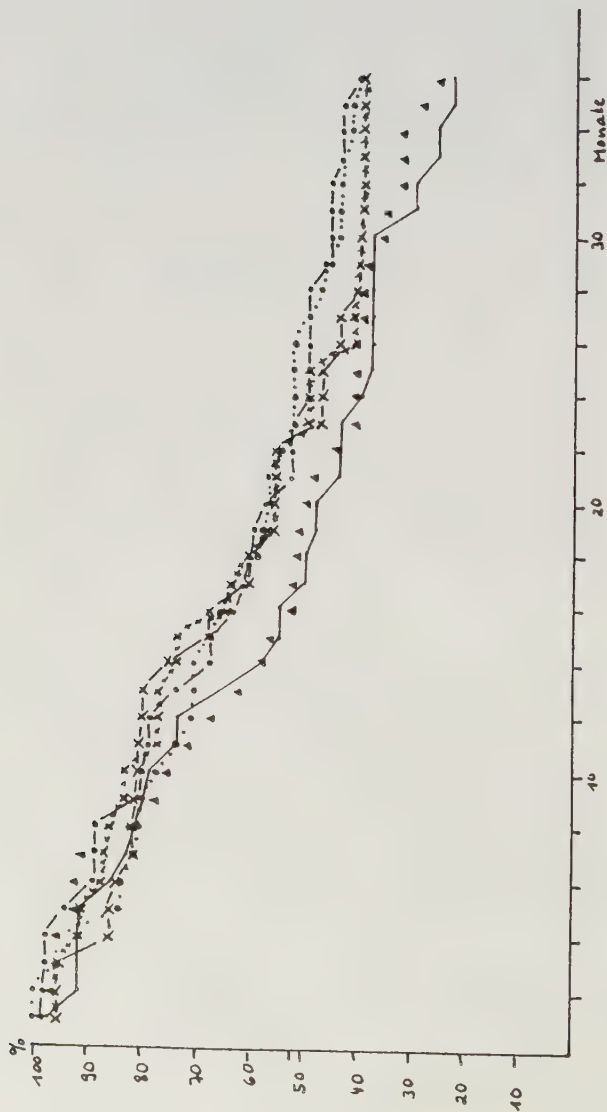


Abbildung 7:

Getrennte Darstellung der Überlebenskurve für Patienten mit Lymphknotenmetastasierung $p = 0,58$

▲▲▲▲	Lymphknotenmetastasierung sofort	-	6 Mon
●●●●	Lymphknotenmetastasierung nach 1	-	12 Mon
●-●-	Lymphknotenmetastasierung nach 7	-	2 Jahren
x-x-x	Lymphknotenmetastasierung nach 1	-	3 Jahren
xxxxx	Lymphknotenmetastasierung nach 3	J	13 J 8 Mon

3.2.2.1 Hautmetastasen

Nach dem Auftreten einer Hautmetastase hat der betroffene Patient eine Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 63 % ($n = 67$), eine Zwei-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 36 % ($n = 24$) und eine solche von fünf Jahren von 13 % ($n = 11$).

Länger als fünf Jahre nach Hautmetastasierung konnten 10 Patienten unseres Krankengutes beobachtet werden. Von diesen ist keiner während der weiteren Beobachtungszeit verstorben, vielmehr wurden entweder die Kontrolluntersuchungen von seiten des Patienten abgebrochen oder der Patient lebte noch zu Beginn der Studie (Abbildung 8).

Die mittlere Überlebenszeit beträgt 48 Monate, der Median 19 Monate.

3.2.2.2 Lungenmetastasen

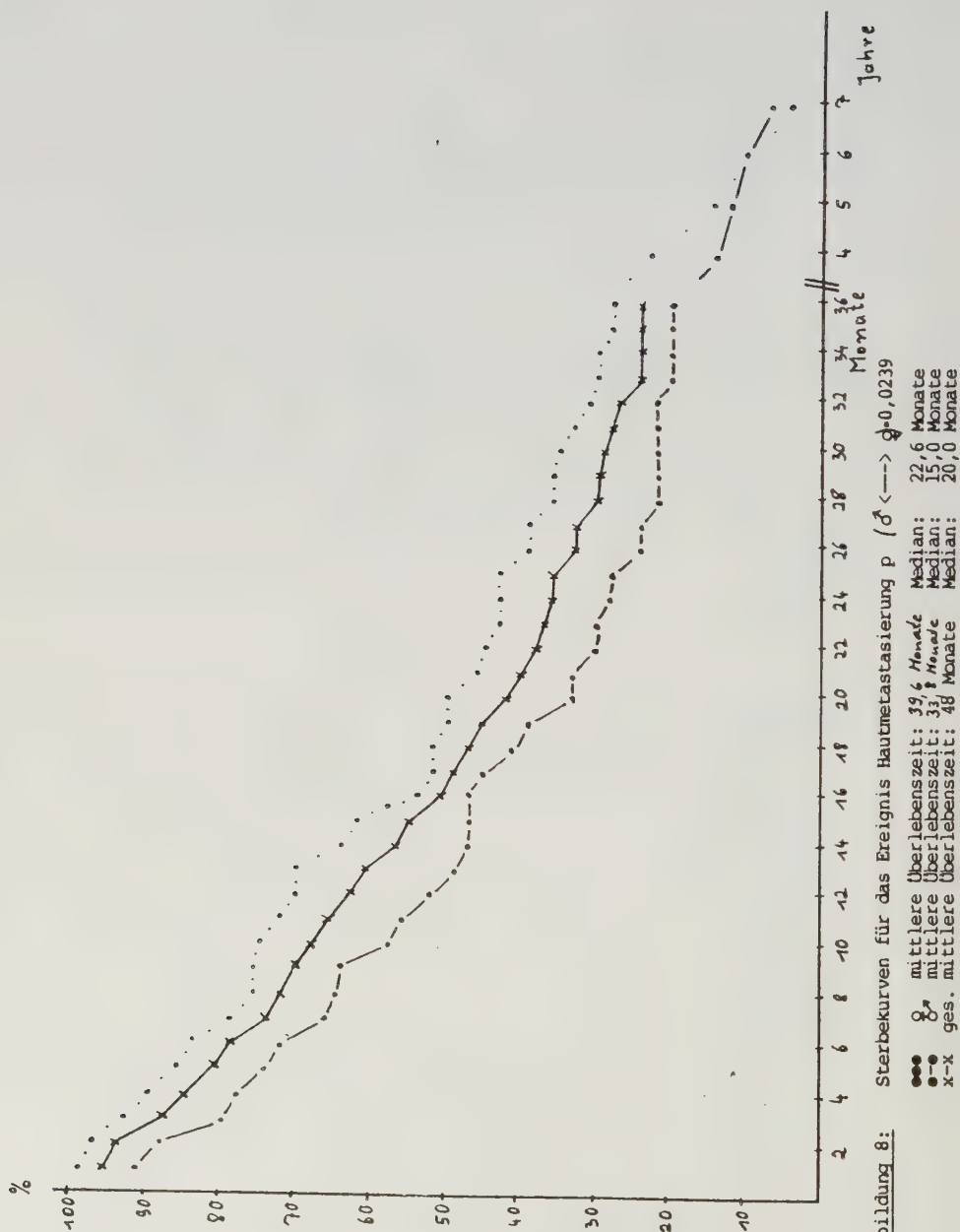
Unter den Organmetastasen im engeren Sinne stehen Lungenmetastasen an erster Stelle ($n = 53 \hat{=} 15,6$ %) der Gesamtfernmastasen. Ein Jahr nach Diagnosestellung einer Lungenmetastase leben noch 26 % ($n = 11$) der Patienten, nach zwei Jahren 10 % ($n = 4$) und nach 31 Monaten sind bereits alle verstorben (Abbildung 9).

Die mittlere Überlebenszeit beträgt 11 Monate, der Median 7 Monate.

3.2.2.3 ZNS-Metastasen

Von den 30 Patienten mit Erstmetastasen im Zentralnervensystem waren bereits nach 6 Monaten 79 % ($n = 19$) der bis zu diesem Zeitpunkt beobachteten Patienten verstorben, nach 24 Monaten lebte keiner der Patienten mehr. Abbildung 10 stellt diesen Zusammenhang graphisch dar.

Die mittlere Überlebenszeit beträgt 7 Monate, der Median 5 Monate.



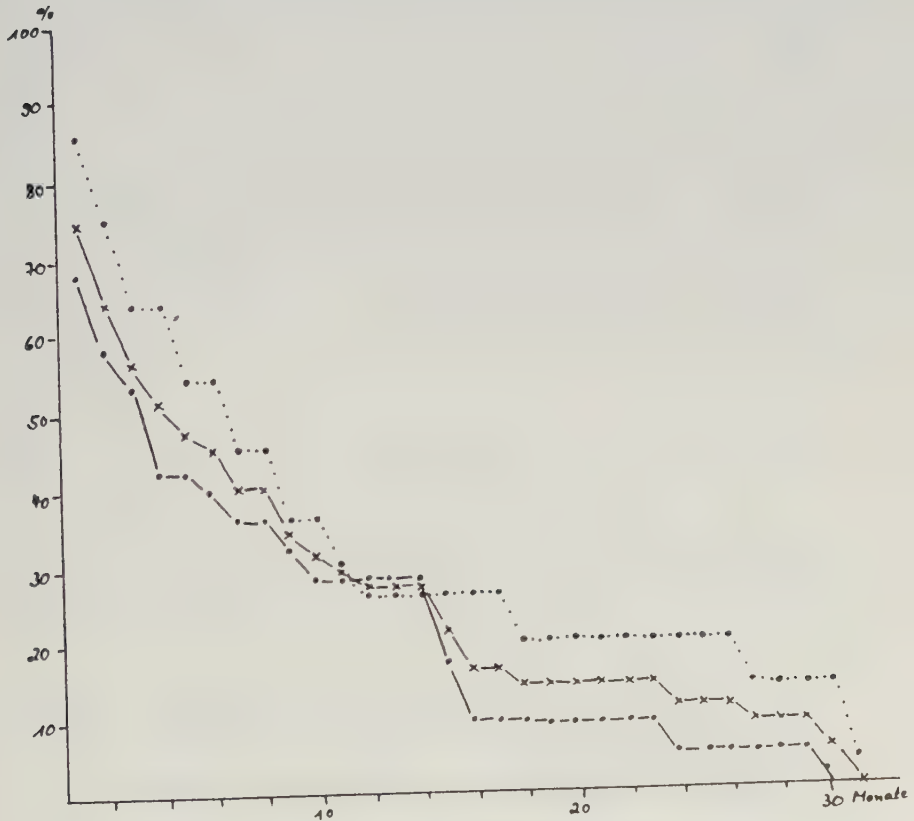


Abbildung 9: Sterbekurven für das Ereignis Lungenmetastasierung
 $P \rightarrow 0,2332$

●-●	♀	mittlere Überlebenszeit: 13,2 Monate	Median: 8,5 Monate
●-●	♂	mittlere Überlebenszeit: 10,0 Monate	Median: 4,1 Monate
x-x	ges.	mittlere Überlebenszeit: 11,3 Monate	Median: 6,7 Monate

3.2.2.4 Lebermetastasen

Bei 11 Patienten wurde eine Lebermetastase als erste Fernmetastase diagnostiziert. Von diesen überlebten 2 Patienten (20 %) die ersten 6 Monate; nach 7 Monaten waren bereits alle verstorben (Abbildung 11).

Die mittlere Überlebenszeit beträgt 4 Monate, der Median ebenfalls 4 Monate.

3.2.2.5 Skelettmastasen

Eine noch schlechtere Prognose ergibt sich für Patienten mit Erstmetastasierung ins Skelett ($n = 9$). Hier lebten nach 3 Monaten noch 43 % der Patienten, schon nach 6 Monaten waren alle verstorben (Abbildung 11).

Die mittlere Überlebenszeit beträgt 4 Monate, der Median 5 Monate.

3.2.2.6 Multilokuläre Fernmetastasen

Bei 105 der beobachteten Patienten konnten bei Feststellung des Stadiums III bereits Metastasen in verschiedenen Organsystemen nachgewiesen werden. Nach 6 Monaten lebten nur noch 20 % ($n = 19$) dieser Patienten, nach einem Jahr 12 % ($n = 11$) und nach 24 Monaten 2 % ($n = 2$).

Von diesen beiden Patientinnen konnte die eine für 2 Jahre 5 Monate beobachtet werden, die andere verstarb nach 5 Jahren 3 Monaten (Abbildung 12).

Die mittlere Überlebenszeit beträgt 8 Monate, der Median 3 Monate.

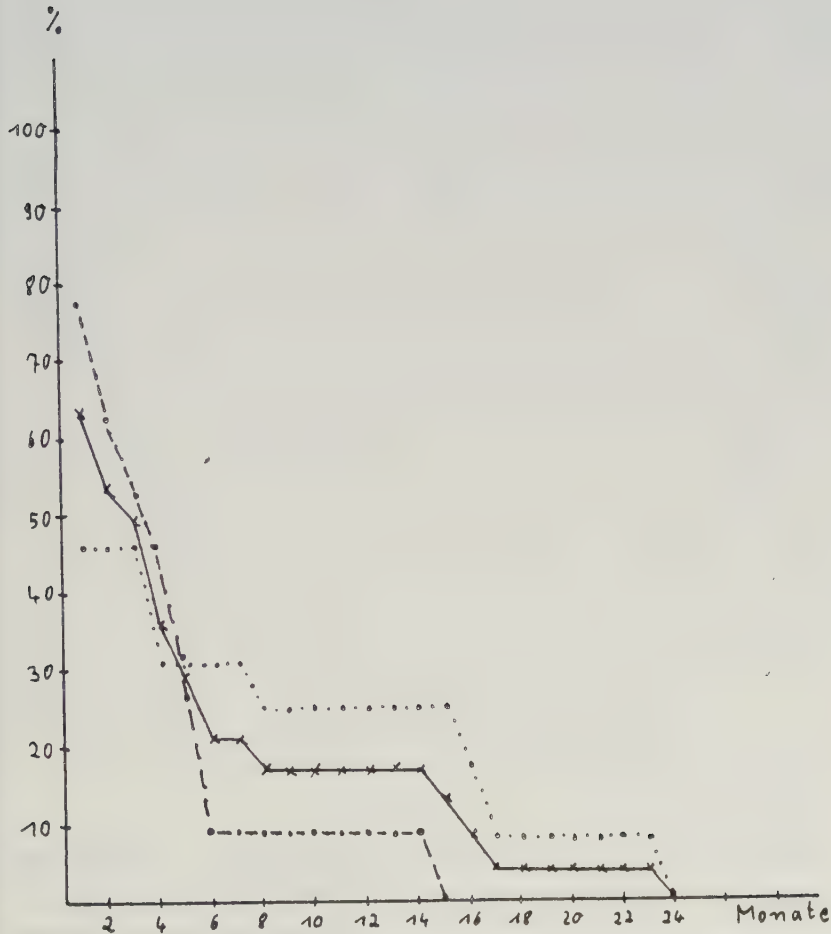


Abbildung 10: Sterbekurve für das Ereignis ZNS-Metastasierung $p(\sigma^2 \leftarrow \rightarrow) \hat{p} 0,443$

●●● ♀ Mittlere Überlebenszeit: 8,3 Mon. Median: 3,0 Mon.
 ●—♂ Mittlere Überlebenszeit: 4,8 Mon. Median: 4,6 Mon.
 x-x ges. Mittlere Überlebenszeit: 6,8 Mon. Median: 4,5 Mon.



Abbildung 11: Sterbekurve für das Ereignis x Lebermetastasierung gesamt
• Skelettmetastasierung gesamt

Leber: Mittlere Überlebenszeit: 4,0 Mon. Median: 3,6 Mon.
Skelett: Mittlere Überlebenszeit: 4,0 Mon. Median: 5,3 Mon.

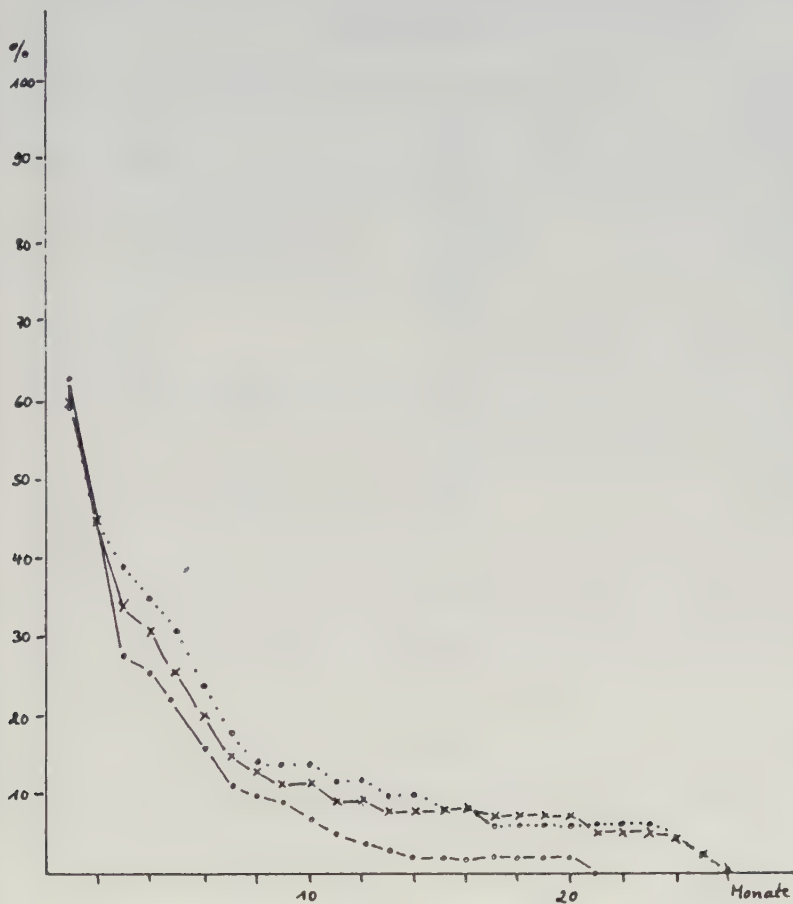


Abbildung 12: Sterbekurve für das Ereignis multilokuläre Metastasierung
 $p \{ \sigma < q \} = 0,3665$

●●● q	Mittlere Überlebenszeit: 10,7 Mon.	Median: 3,3 Mon.
●-● sigma	Mittlere Überlebenszeit: 5,8 Mon.	Median: 2,8 Mon.
x-x ges.	Mittlere Überlebenszeit: 8,3 Mon.	Median: 3,0 Mon.

3.3. Statistischer Vergleich aller Metastasenlokalisationen

Es wurden die Prognosen aller Metastasenlokalisationen gegeneinander verglichen.

Tabelle 5 zeigt, in welchem Maße sich diese Prognosen unterscheiden. Die Lokalisation der ersten Spalte wird jeweils mit der Lokalisation der zweiten Spalte verglichen. In der dritten Spalte erscheint p als Maß der Irrtumswahrscheinlichkeit erster Ordnung. Bei $p < 0,05$ liegt ein signifikanter Unterschied vor.

Die Prognose bei Vorliegen von LK-Metastasen (Stadium II) ist signifikant besser gegenüber den Prognosen der einzelnen Fernmetastasen.

Eine Sonderstellung unter den Fernmetastasen nimmt die Hautmetastase ein; ihre Prognose ist signifikant besser als die Prognose jeder anderen Fernmetastase.

Die Prognosen bei Lunge-, Leber-, ZNS-, Skelett- und Multilokulärmetastasen unterscheiden sich nicht signifikant.

Eine Ausnahme stellt der Vergleich der Prognosen von Lungen- und multilokulären Metastasen dar ($p < 0,02$).

3.4. Prognostischer Unterschied: Männer zu Frauen

Vergleicht man die Prognose aller männlichen und weiblichen Patienten im Metastasierungsstadium III, so ergibt sich eine signifikant bessere Prognose für das weibliche Geschlecht ($p = 0,0010$).

Werden die Prognosen männlicher und weiblicher Patienten der einzelnen Metastasenlokalisationen gegenübergestellt, ist die Prognose für weibliche Patienten mit Hautmetastasen signifikant besser als die für männliche Patienten ($p = 0,0239$ für Haut); bei den übrigen Metastasenlokalisationen besteht jedoch kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 6).

Also nehmen hier wieder die Hautmetastasen eine Sonderstellung ein.

Tabelle 5: Statistischer Vergleich der Überlebenskurven der einzelnen Organmetastasen

		P
LK	Haut	0,0186
	Lunge	0,0000
	Leber	0,0000
	ZNS	0,0000
	Skelett	0,0000
	Multi	0,0000
Haut	Lunge	0,0000
	Leber	0,0000
	ZNS	0,0000
	Skelett	0,0001
	Multi	0,0000
Lunge	Leber	0,1235
	ZNS	0,0880
	Skelett	0,2572
	Multi	0,0224
Leber	ZNS	0,7642
	Skelett	0,9809
	Multi	0,9078
ZNS	Skelett	0,9632
	Multi	0,8183
Skelett	Multi	0,9457

Tabelle 6: Tabelle und statistischer Vergleich der Überlebenskurven von Männern und Frauen

Insgesamt:		0,0010
LK	p =	0,0206
Haut	p =	0,0239
Lunge	p =	0,2332
Leber	p =	0,5520 (zu wenig Fälle)
ZNS	p =	0,4430 (zu wenig Fälle)
Skelett	p =	0,2611
Multi	p =	0,3665

4. DISKUSSION

Die gestellte Frage lautet: Welche Prognose haben Patienten mit malignem Melanom vom Zeitpunkt des Erreichens des Stadiums II bzw. III, d.h., vom Zeitpunkt der Lymphknoten- bzw. Fernmetastasierung aus betrachtet?

4.1 Problematik des großen Patientenkollektivs

Eine Auskunft über diese Prognose ist für all jene interessant, die mit der Problematik des malignen Melanoms konfrontiert sind. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen, ist eine Untersuchung an möglichst großen Patientenkollektiven erforderlich.

Da das maligne Melanom trotz der bestehenden Zunahme der Inzidenz eine relativ seltene Tumorerkrankung ist, müssen die Krankenakten der Patienten über viele Jahre gesammelt werden. Im Falle dieser Arbeit wurden 1.827 Patienten betrachtet, die zwischen 1962 und 1982 am malignen Melanom erkrankten. Aus dieser langen Zeitspanne ergeben sich systematische Schwierigkeiten, die sich auf die Ergebnisse ausgewirkt haben könnten.

4.1.1 Wandel der diagnostischen Möglichkeiten

In dem relevanten Zeitraum von 20 Jahren haben sich revolutionäre Fortschritte im Bereich der Diagnostik ergeben. Während früher die Diagnosen einzelner Metastasenlokalisationen, wie z.B. Leber und Gehirn nur aufgrund klinischer Erscheinungen, intra-operativ oder post mortem gestellt werden konnten, wird heute eine einfache Kontrolle dieser Organe durch Sonographie bzw. Computertomographie ermöglicht.

Es werden sich also differente Überlebenszeiträume nach Diagnoseerstellung des Stadiums III errechnen, abhängig davon, ob die Organmetastase durch gezielte regelmäßige Untersuchung, aufgrund der Beschwerden des Patienten oder erst als Todesursache erkannt werden.

4.1.2 Wandel der Therapiegrundsätze

Im betrachteten Zeitraum hat eine Wandlung in den Therapiegrundsätzen stattgefunden, so daß die betrachteten Fälle unterschiedliche therapeutische Programme durchliefen.

Zu Beginn der Studie wurde der Primärtumor hauptsächlich mit einem Sicherheitsabstand von 3 cm exzidiert, später wurde, soweit es die Lokalisation zuließ, ein Sicherheitsabstand von 5 cm eingehalten. Einige Tumore und Metastasen wurden bestrahlt.

Später wurde dann das Therapieschema mit DTIC eingeführt, das eine Verabreichung von 10 Zyklen vorsah. Hier entstanden Unterschiede durch die verschiedene Verträglichkeit des Medikaments und die unterschiedliche Compliance der Patienten. In den letzten Jahren kam dann noch der Versuch der Stimulation der Immunabwehr durch BCG-Impfungen hinzu, deren Wert umstritten ist.

Die weitgestreute Behandlungsart hat ihre Ursache auch in der Tatsache, daß für das metastasierende maligne Melanom noch kein überzeugendes Therapieschema gefunden werden konnte, das die etablierte chirurgische Exzision mit überzeugender Wirkung ergänzt.

Die oben beschriebenen Nachteile dieser retrospektiven Studie zugunsten eines großen ausgekräftigten Patientenkollektivs werden bewußt in Kauf genommen.

4.2 Patienten mit Lymphknotenmetastasierung

4.2.1 Erstmetastasierung in die regionären Lymphknoten

In unserem Patientengut erlitten von 1.827 Melanom-Patienten 254 (13,9 %) eine Erstmetastasierung in die regionären Lymphknoten.

Ähnliche Zahlen bringt eine Studie von Little und Davis (55) mit 15,4 % bzw. Beardmore (8) mit 13 %.

Demgegenüber erhielten Knutson (50) und Goldsmith (34) mit 32 % bzw. 58 % Patienten, die das Stadium II durchliefen, weit höhere Werte.

Eine mögliche Ursache dieses großen Unterschiedes kann in der vielerorts durchgeführten prophylaktischen Lymphknoten-resektion bereits zum Zeitpunkt der Tumordiagnose gesehen werden. Die anschließende histologische Untersuchung wird in vielen Fällen eine bereits stattgehabte Metastasierung aufdecken, die klinisch noch nicht erkannt werden könnte.

4.2.2 Stadium II bereits bei Tumorentdeckung

Derselbe Umstand könnte auch für die stark differierenden Angaben über die Zahl der Patienten zu sehen sein, bei denen gleichzeitig mit der Tumordiagnose bereits eine Metastasierung in die regionären Lymphknoten festgestellt werden konnte. In unserem Patientengut waren dies 1,4 %, entsprechend 26 der insgesamt 1.827 Patienten.

Little und Davis (55) geben an, daß in ihrer Untersuchung 5,2 % der Melanompatienten (79 von 1.514) bereits mit Lymphknotenmetastasen zur Behandlung kamen oder diese innerhalb der ersten zwei Monate nach Tumorerkennung entwickelten. In der Arbeit von Weidner et al. (87) wird berichtet, daß bei 29,5 % der dort behandelten Patienten bereits bei Tumorentfernung eine Lymphknotenmetastasierung festgestellt werden mußte. In diesem Fall waren aber bei 80,3 % aller Patienten bereits bei der Ersttherapie eine Dissektion der regionären Lymphknoten durchgeführt worden.

4.2.3 Zeitpunkt der Lymphknoten-Metastasierung

In unserem Patientengut ereignete sich die Lymphknoten-Metastasierung bei 55 % der Patienten bereits innerhalb der ersten 12 Monate nach dem Primäreignis.

Bei weiteren 20 % erfolgte die Lymphknoten-Metastasierung zwischen dem 13. und 24. Monat nach Feststellung des Tumors. Es waren also nach zwei Jahren bereits drei Viertel (75 %) der Patienten bekannt, die eine Metastasen-Erstmanifestation der regionären Lymphknoten entwickeln. Nur 12 % der Lymphknoten-Metastasen treten nach dem fünften erscheinungs- und rezidivfreien Jahr auf.

Insgesamt verhält sich der Anteil der bekannten Lymphknoten-Metastasen über die Jahre betrachtet entsprechend einer Exponentialfunktion.

Für Frühmetastasen, d.h. für die innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Erstbehandlung aufgetretenen Metastasen, werden in der Literatur Werte zwischen 63 % und 85 % angegeben (31, 47, 55, 58, 87).

4.2.4 Überlebensrate ab Stadium II

Die Überlebensrate ab Erreichen von Stadium II betrug in unserer Studie für ein Jahr 74 %, für zwei Jahre 47 %, für fünf Jahre 22 % und für zehn Jahre 6 %.

Callery (18) gibt für seine Untersuchung, in der ein Patientengut von 150 Patienten berücksichtigt wurde, die in den Jahren zwischen 1934 und 1976 erfaßt wurden, eine Einjahres-Überlebensrate von 73 %, eine Zwei-Jahres-Überlebensrate von 55 %, eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 37 % und eine Zehn-Jahres-Überlebensrate von 34 % an.

Aus der Arbeit geht nicht eindeutig hervor, ob dabei auch Patienten berücksichtigt wurden, die im Anschluß an die Lymphknoten-Metastasierung auch Fernmetastasen entwickelten. Da dies bei unserer Studie der Fall war, könnte dies das zunehmende Auseinanderweichen der Ergebnisse bei den längeren Beobachtungszeiträumen erklären.

Tonak et al. (77) erhalten bei 105 beobachteten Patienten mit Lymphknoten-Metastasen eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 28 %. Dieser Wert korreliert sehr gut mit dem bei uns festgestellten.

4.2.5 Abhängigkeit der Überlebensrate vom Zeitpunkt der Lymphknoten-Metastasierung

In der vorliegenden Untersuchung besteht kein signifikanter Unterschied in der Prognose ab Erreichen von Stadium II abhängig vom Zeitraum zwischen Entdeckung des Primärtumors und Erkennen einer Lymphknoten-Metastasierung. Das heißt: ein Patient, bei dem bereits einen Monat nach Entfernung

des Primärtumors eine Lymphknoten-Metastasierung festgestellt wird, hat von diesem Zeitpunkt an die gleichen Überlebenschancen wie ein Patient, bei dem erst einige Jahre nach Operation des Melanoms eine Lymphknoten-Metastase auftritt.

Auch Yarnold et al. (90) findet keine Korrelation zwischen dem metastasenfrenen Intervall und der weiteren Überlebenszeit.

Es wird daraus gefolgert, daß beim malignen Melanom kein kontinuierliches Tumorwachstum vorliegt, sonder eine Tumoraktivierung nach einer "schlafenden Periode" eintritt.

4.3 Patienten mit Fernmetastasierung

4.3.1 Anteil der Patienten mit Stadium III am Gesamtkollektiv

Im von uns untersuchten Krankengut ließ sich im weiteren Verlauf bei 461 Patienten ein Fortschreiten der Tumorerkrankung nach Entfernung des Primärtumors, also entweder eine Lymphknoten- oder eine Fernmetastasierung nachweisen. Dabei fand sich eine Organmetastasierung bei 340 dieser Patienten (73,7 %). Eine Fernmetastase als erste Metastasenlokalisation (Überspringen des Stadiums II) trat bei 207 der 461 Patienten mit Metastasierung auf, das sind 44,9 %.

Bei der Auswertung des Erkrankungsverlaufes von 304 Erlanger Melanom-Patienten (87) fanden sich bei der klinischen Nachuntersuchung bei 51 % der rückfälligen Patienten, also ungefähr bei der Hälfte, Organmetastasen.

4.3.2 Lokalisationsverteilung der Fernmetastasen

Die bevorzugten Lokalisationen der Fernmetastasierung sind Lungen-, Leber- und Hirnmetastasen in absteigender Reihenfolge.

In unserer Studie fand man Lungenmetastasen in 31 % der Fälle ($n = 72$), Lebermetastasen in 14 % der Fälle ($n = 32$) und ZNS-Metastasen in 9 % der Fälle ($n = 21$). Ein weiterer Hauptmetastasierungsort war die Haut mit 21 % ($n = 48$).

Bei einer an 73 Erlanger Melanompatienten durchgeführten Studie traten in ungefährr Übereinstimmung mit unseren Resultaten von den Fernmetastasen 34,2 % in der Lunge, 15,1 % in der Leber und 6,9 % im ZNS auf (87).

Einen entscheidenden Einfluß auf die Feststellung dieser Lokalisationsverteilungshäufigkeiten hat die Zugänglichkeit zu einem Organsystem für den Untersucher und die Raschheit der Beeinträchtigung des Wohlbefindens des Patienten, wenn die Metastasierung intra vitam festgestellt werden soll. Hautmetastasen können bei bloßer Inspektion erkannt werden, Lungenmetastasen durch die Sonographie, Hirnmetastasen heutzutage durch das CT; sie machen sich aber auch sehr rasch durch klinische Symptome bemerkbar. Aufwendiger in der Routinediagnostik wäre dann schon eine Untersuchung des Intestinaltraktes, der Harnwege usw. Hier wurden deshalb nur selten Metastasen gefunden, man wird aber auch erst nach dem Auftreten von Beschwerden nach ihnen suchen.

4.3.3 Prognose unabhängig von der Metastasenlokalisation

Betrachtet man nun die Prognose ab Stadium III, unabhängig von der Metastasenlokalisation, so ergibt sich in unserem Patientengut eine Einjahres-Überlebensrate von 33 %, eine

Zwei-Jahres-Überlebensrate von 12 % und eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 4%.

Von den 40 Patienten (12 %; n = 340), die zwei Jahre nach der Fernmetastasierung noch lebten, handelte es sich bei 36 Patienten bei der Fernmetastase um eine Hautmetastase und bei 4 Patienten um eine Lungenmetastase. Von den Patienten mit Leber-, ZNS- und Skelettmetastasen waren nach zwei Jahren bereits alle verstorben.

Tonak und Weidner (77) errechneten für die Erlanger Melanompatienten mit Erkrankungsstadium III eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 38 %, hier lebte jedoch kein einziger Patient zwei Jahre nach Erkennung der Fernmetastasierung mehr.

4.3.4 Prognose in Abhängigkeit von der Fernmetastasenlokalisation

Berechnet man die Überlebenszeit für die einzelnen Fernmetastasenlokalisationen getrennt, so fällt eine deutlich bessere Prognose für die Hautmetastasen auf. Die Ein-Jahres-Überlebensrate für Hautmetastasen allein beträgt in unserem Krankengut 63 %, diejenige für alle übrigen Fernmetastasen zusammengenommen nur 13 %.

Folglich ergibt sich auch ein deutlicher Unterschied bei der Berechnung der mittleren Überlebenszeit. Diese beträgt für Hautmetastasen 21 Monate, für Lungenmetastasen 8 Monate, für ZNS 5 Monate, für Leber- und Multilokulär- jeweils 4 Monate und für Skelettmetastasen nur 3 Monate.

Pelloni und Wagenknecht (60) erhalten in ihrer Studie, die 133 Patienten mit metastasierendem MM einschließt, eine mittlere Überlebenszeit von 7,5 Monaten für Lungenmetastasen und von 2,2 Monaten für Lebermetastasen.

Diese Resultate sind mit den in meiner Arbeit gefundenen vergleichbar. Markman (57) erhält eine mittlere Überlebenszeit nach Erreichen von Stadium III von 4,5 Monaten bei Männern, und 6 Monaten bei Frauen.

Es ist also deutlich hervorzuheben, daß die Hautmetastase eine Sonderstellung unter den Fernmetastasen einnimmt, da sie eine signifikant bessere Prognose hat als alle anderen Organmetastasen. Als Ursache hierfür darf wohl die lebensnotwendige Funktion der Organsysteme wie Lunge, Leber, Gehirn angesehen werden. Eine Schädigung derselben führt zur Einschränkung der Lebensfähigkeit. Bei einem Eindringen in das Skelettsystem sowie bei erfolgter Metastasierung bereits in mehrere Organsysteme gleichzeitig, ist die Krankheit bereits sehr weit fortgeschritten. Die Haut jedoch, die eine Schutzfunktion des Körpers übernimmt, ist bei einem Metastasenbefall nicht sofort soweit geschädigt, daß dies eine zwingende Todesursache des Patienten darstellen müßte.

4.4 Prognose getrennt nach Geschlechtern

In der Prognose beider Geschlechter - insgesamt gesehen - schneiden die Frauen signifikant besser ab als die Männer. Berechnet man die Überlebenskurven nach Metastasenlokalisationen und Geschlechtern getrennt, so ergibt sich zwar eine signifikant bessere Prognose für Frauen bei Lymphknoten- und Haut-Metastasen, bei den übrigen Organmetastasen, also Lungen-, Leber-, Skelett-, ZNS- und Multilokulär-Metastasierung ist diese aber für beide Geschlechter gleich.

Callery et al. (18) und Altmeyer (1) finden keinen signifikanten prognostischen Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten.

Pelloni und Wagenknecht (60) hingegen konnten eine bessere Prognose für das weibliche Geschlecht errechnen. Statistisch signifikant war dieser aber nur bei Berücksichtigung des Sitzes des Primärtumors.

Eine mögliche Ursache für die in der vorliegenden Untersuchung gefundene bessere Prognose für Frauen mit Lymphknoten- oder Haut-Metastasen könnte durch die bei Frauen frühzeitigere Erkennung der Erkrankung sowohl durch eine stärkere Körperbeobachtung als auch durch eine geringere Hemmschwelle zum Arztbesuch erklärt werden. Die Frühzeitigkeit der Entdeckung kann sich aber nur bei den Metastasenlokalisationen mit der ohnehin allgemein besseren Prognose auswirken (Lymphknoten- und Haut-Metastasen). Bei den übrigen Fernmetastasenlokalisationen ist der Krankheitsverlauf zu rasch und unabwendbar fortschreitend, als daß sich eine frühzeitige Erkennung noch positiv auswirken könnte.

Bei der Interpretation der anscheinend für alle weiblichen Patienten insgesamt besseren Prognose muß die Zusammensetzung aus den Gruppen verschiedener Metastasenlokalisationen berücksichtigt werden, unter denen die Patientenzahlen mit Lymphknoten- bzw. Haut-Metastasen überwiegen.

4.5 Zusammenfassung der Diskussion und Ergebnisse

Als Zusammenfassung der Ergebnisse und Diskussion ist folgendes festzustellen:

Da das maligne Melanom eine relativ seltene Erkrankung darstellt, muß sich die Arbeit auf einen relativ langen Zeitraum beziehen, damit man zu einem möglichst großen, aussagekräftigen Patientenkollektiv gelangt. Dabei müssen als Nachteile ein gewisser Wandel in Diagnostik und Therapie in Kauf genommen werden.

Eine Erstmetastasierung in die regionären Lymphknoten erlitten in unserem Patientengut 14 % der am malignen Melanom erkrankten Patienten; diese Lymphknoten-Metastasierung lag bei 1,4 % der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Tumordiagnose vor. In der Literatur werden diese Prozentsätze im allgemeinen etwas höher angegeben, vermutlich wegen der vielerorts durchgeführten prophylaktischen Lymphknoten-dissektion bereits zum Zeitpunkt der Tumorfeststellung.

Mit dem zeitlichen Abstand zur Feststellung des Primärtumors nimmt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Lymphknoten-Metastasierung entsprechend einer Exponentialfunktion ab. In guter Übereinstimmung mit der Literatur sind in unserer Untersuchung zwei Drittel aller Lymphknotenmetastasen bereits zwei Jahre nach Manifestation des Primärtumors bekannt.

Die von uns gefundenen Überlebensraten für 1, 2, 5 und 10 Jahre betragen 74 %, 47 %, 22 % und 6 %. Dies entspricht den von anderen Autoren gefundenen Ergebnissen. Eine teilweise bestehende Abweichung hauptsächlich im Bereich der

langen Beobachtungszeiträume im Sinne einer besseren Prognose in fremden Untersuchungen könnte mit der Ausklammerung von Patienten erklärt werden, die später Fernmetastasen entwickelten. Diese Patienten werden in unserer Betrachtung berücksichtigt.

In Einklang mit anderen Untersuchungen finden wir auch keine Abhängigkeit der Prognose vom zeitlichen Abstand der Lymphknoten-Metastasierung vom Auftreten des Primärtumors. Es muß deshalb eine Tumoraktivierung nach einer "schlafenden Periode" angenommen werden.

Organmetastasen traten bei 30 % (461 von 1.528) der untersuchten Patienten auf, davon bei 45 % als Erstmetastasen. In absteigender Häufigkeit findet man Haut-, Lungen-, Leber- und ZNS-Metastasen. Andere Lokalisationen wurden nur vereinzelt gefunden.

Unabhängig von der Fernmetastasenlokalisation ergibt sich für Patienten im Tumorstadium III eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 33 %, eine Zwei-Jahres-Überlebensrate von 12 % und eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 4 %. Werden aber die Hautmetastasen als Sonderfall der Organmetastasen ausgeklammert, so ergibt sich für die Fernmetastasen im engeren Sinne eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 13 % und eine solche für zwei Jahre von 0 %. Ähnliche Angaben finden sich in der Literatur. Es ergibt sich eine eindeutige Sonderstellung der Hautmetastasen unter den Fernmetastasen.

Auch in der getrennt betrachteten Prognose von Männern und Frauen ergibt sich eine Sonderstellung von Haut- und Lymphknotenmetastasen. Hier haben Frauen eine signifikant bessere Prognose. Für die übrigen Fernmetastasenlokalisationen weisen die Prognosen für männliche und weibliche Patienten keinen signifikanten Unterschied auf. In der Literatur finden sich zu dieser Problematik widersprüchliche Angaben.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In einer retrospektiven Studie wurden 1.827 Patienten mit primär malignem Melanom erfaßt, von denen 461 im Erkrankungsverlauf Lymphknoten und/oder Fernmetastasen entwickelten.

Ziel der Untersuchung war eine Aussage über die Prognose für Patienten die am malignen Melanom erkrankt sind vom Zeitpunkt der Lymphknoten- bzw. Fernmetastasierung aus betrachtet.

Bei 254 Patienten (13,9 %) trat eine Lymphknotenmetastase als Erstmetastase auf, bei 1,4 % der Patienten lag diese Lymphknotenmetastasierung bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des Primärtumors vor.

Die Ein-, Zwei-, Fünf- und Zehn-Jahres-Überlebensraten betrugen vom Zeitpunkt des Erreichens des Tumorstadiums II aus betrachtet 74 %, 47 %, 22 % bzw. 6 %. Dabei spielte für die Prognose der zeitliche Abstand der Lymphknotenmetastasierung vom Primärereignis keine Rolle.

Fernmetastasen fanden sich bei 340 Patienten (18,6 %). Dabei wurden Haut- und Lungenmetastasen am häufigsten beobachtet. Es folgten Leber-, ZNS- und Skelett-Metastasen. Die Prognose ab Erreichen von Stadium III unabhängig von der Lokalisation der Fernmetastase ergab eine Ein-Jahres-Überlebensrate von 33 %, eine Zwei-Jahres-Überlebensrate von 12 % und eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von 4 %. Bei der Betrachtung der Prognose

von Patienten mit Fernmetastasierung fiel eine signifikant bessere Prognose für Hautmetastasen auf. Hier betrug die Ein-Jahres-Überlebensrate 63 %, die Zwei-Jahres-Überlebensrate 36 % und die Fünf-Jahres-Überlebensrate 13 %.

Die Prognosen für Lungen-, Leber-, ZNS- und Skelett-Metastasen unterschieden sich nicht signifikant.

Bei der getrennten Betrachtung der Prognose nach Geschlechtern ergab sich eine insgesamt bessere Prognose für Frauen. Diese resultierte aus der statistisch signifikant besseren Prognose für das weibliche Geschlecht in Bezug auf Lymphknoten- und Haut-Metastasen. Bei allen übrigen Metastasenlokalisationen unterschieden sich die Prognosen für Männer und Frauen nicht signifikant.

Mit diesen Ergebnissen liefert die Arbeit einen Beitrag den weiteren Verlauf der Erkrankung eines Patienten besser prognostizieren zu können, wenn auch das Einzelschicksal unvorhersehbar bleiben wird.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Altmeyer P, Nödl F, Merkel H (1980)
Lymphogene Metastasierungsbereitschaft des
malignen Melanoms.
Dtsch Med Wschr 105:1769-1772
2. Bagley FH, Cady B, Lee A, et al. (1981)
Changes in clinical presentation and management
of malignant melanoma.
Cancer 47:2126-2134
3. Bahn AK (1976)
Melanoma after exposure to PCB's.
N Engl J Med 295:450
4. Balch CM, Murad TM, Soong SJ et al. (1979)
Tumor thickness as a guide to surgical management
of clinical stage I melanoma patients.
Cancer 43:883
5. Balch CM, Murad TM, Soong SJ et. al. (1978)
A multifactorial analysis of melanoma:
Prognostic histopathological features comparing
Clark's and Breslow's staging methods.
Ann Surg 188:732-742
6. Balda BR (1981)
Epidemiologie kutaner maligner Melanome.
Münch med Wschr 123:1923-1926

7. Barclay TL (1977)
Assessment of prognosis in cutaneous malignant melanoma.
Br.J.Surg 64:54-58
8. Beardmore GL (1972)
Melanoma and skin cancer.
V.c.N. Blight, Government Presiter, New South Wales
9. Bertenyi C (1981)
Zur Technik der lokalen Excision.
In: Weidner F, Tonak J (Hrsg) Das maligne Melanom der Haut.
Perimed Erlangen, S 115-117
10. Bolling R, Ippen H (1981)
Melanom und Schwangerschaft.
DMW 106 Jg, Nr.41:1354-1356
11. Bork K (1981)
Endokrine Beeinflussung des malignen Melanoms.
DMW 106 Jg, Nr.41:1329-1333
12. Braun-Falco O (1981)
Maligne Melanome der Haut. Neuere Entwicklungen:
Frühdiagnose und Melanomvorläufer.
Münch med Wschr 123:1916-1917
13. Braun-Falco O, Schmoeckel C (1981)
Maligne Melanome: Klinische Formen,
Differentialdiagnose und Prognose.
Münch med Wschr 123:1927-1932
14. Breslow A, Macht SD (1977)
Optimal size of resection margin for thin cutaneous melanoma.
Surg Gynecol & Obstet 145:691-692

15. McBride Ch M, Sugarbaker EV, Hickey RC (1975)
Prophylactic isolation - perfusion as the primary
therapy for invasive malignant melanoma of the limbs.
Ann Surg 182:316
16. Burg G, Braun-Falco O (1977)
1-Chlor-2,4-dinitrobenzol(DNCB)-Salbe zur Sensibili-
sierung, Testung und Behandlung von Patienten mit
malignem Melanom.
Dtsch Med Wschr 102:210-211
17. Caday B (1975)
Contemporary treatment of malignant melanoma.
Am J Surg 129:472
18. Callery Ch, Alistar J, Cochran MD et al. (1982)
Factors prognostic for survival in patients with
malignant melanoma spread to the regional lymph nodes.
Ann Surg:69-74
19. Cascinelli N, van der Esch EP, Breslow A et al. (1980)
Stage I melanoma of the skin: the problem of
resection margins.
Europ J Cancer 16:1079-1085
20. Cavaliere R, Ciacatto EC, Giovanella BC et al. (1967)
Selective heat sensitivity of cancer cells.
Biochemical and clinical studies.
Cancer 20:1351
21. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA et al. (1969)
The histogenesis and biologic behaviour of
primary human malignant melanomas of the skin.
Cancer Research 29:705-726

22. Cochran AJ (1968)
Method of assessing prognosis in patients
with malignant melanoma.
Lancet ii:1062-1064

23. Davis NC (1981)
Queensland Melanom-Projekt: Ein Modell zur Früh-
erkennung. In: Weidner F, Tonak J (Hrsg): Das maligne
Melanom der Haut, S. 51-56.
Perimed, Erlangen

24. Day CL Jr, Mihm MC Jr, Sober AJ et al. (1982)
Narrower margins for clinical stage I malignant
melanoma.
N Engl J Med 306:479-482

25. Djawari, D, Körner E, Hancke E (1980)
Kreuzallergien nach Sensibilisierung mit
Dinitrochlorbenzol (DNCB).
Hautarzt 31:198-202

26. McDonald EJ (1963)
The epidemiology of melanoma.
Ann New York Acad Science 100:4-15

27. Eilber FR (1976)
Adjuvant immunotherapy with BCG in treatment of
regional lymphnode metastases from malignant melanoma.
New Engl J Med 294:237

28. Elias EG, Didolkar MS, Goel IP et al. (1977)
A clinicopathologic study of prognostic factors
in cutaneous malignant melanoma.
Surg Gynecol & Obstet 144:327-334

29. Faibleman EC, Maize JC:
Racial differences in cutaneous melanoma.
Incidence and distribution. In: Ackerman AB:
Pathology of malignant melanoma, Kap.3, 47-53
30. Frazier TG (1978)
Letter of the Editor.
N Engl J Med 298:223
31. Funk W (1984)
Das maligne Melanom der Haut im Stadium I.
Präoperative Prognostik aufgrund von klinischen
Kriterien.
32. Gall FT, Tonak J (1981)
Die chirurgische Therapie des malignen Melanoms.
In: Weidner F, Tonak J (Hrsg): Das maligne
Melanom der Haut, S. 103-113.
Perimed, Erlangen
33. Goldman LJ (1978)
The treatment of malignant melanoma of the skin.
Surg Gynecol Obstet 146:779
34. Goldsmith HS, Shah JP, Kim DH (1970)
Prognostic significance of lymph node dissection
in the treatment of malignant melanoma.
Cancer (Philad.) 26:606
35. Goldsmith HS (1979)
The debate over immediate lymph node dissection
in melanoma.
Surg Gynecol Obstet 148:403-405
36. McGovern VJ (1969)
The nature of melanoma.
Publ CC Thomas, Springfield III, USA, 92-112

37. Greene MH, Fraumeni JF Jr (1969)
In: Clark HW et al. (eds): Human malignant Melanoma,
pp 139-152, Grune & Stratton, Philadelphia
38. Das Gupta TK (1977)
Results of treatment of 269 patients with primary
cutaneous melanoma: a five-year prospective study.
Ann Surg 186:201
39. Heite HJ (1981)
Epidemiologie und Prognose.
In: Weidner F, Tonak J (Hrsg) Das maligne Melanom
der Haut.
Perimed Erlangen, S 11-26
40. Hermanek P (1974)
Klinische Pathologie der Haut und Weichteiltumoren.
Chirurg 45:293-308
41. Hermanek P (1981)
Histologie und Klassifikation.
In: Weidner F, Tonak J (Hrsg) Das maligne Melanom
der Haut.
Perimed Erlangen, S 63-72
42. Holmes EC, Moseley H St, Morton DL et al. (1977)
A rational approach to the surgical
management of melanoma.
Ann Surg 186:481
43. Hornstein OP (1981)
Klinik und Diagnose.
In: Weidner F, Tonak J (Hrsg) Das maligne Melanom
der Haut.
Perimed Erlangen, S27-47

44. Houghton AN (1981)
Malignant melanoma of the skin occurring
during pregnancy.
Cancer 48:407-410
45. Illig L, Paul E (1976)
Unspezifische epifokale Immuntherapie des malignen
Melanoms der Haut mit DNCB nach Malek-Monsour.
Hautarzt 27:579-587
46. Illig L (1976)
Moderne, kombinierte Melanom-Therapie.
Akt Dermatol 2:1-25
47. Kaspi A (1984)
Untersuchung zur Prognose beim malignen Melanom
unter der besonderen Berücksichtigung von lang-
jährigen Beobachtungsperioden.
Inaugural-Dissertation an der LMU München
48. MacKie RM (1972)
Assessment of prognosis in patients with malignant
melanoma.
Lancet ii:455-456
49. Kistler J (1982)
Prognose des malignen Melanoms im klinischen
Stadium I: Klinische, histologische und thera-
peutische Aspekte.
Inaugural-Dissertation an der LMU München, 1982
50. Knutson CO (1971)
Melanoma current problems in surgery.
Year Book Medical Publishers, Chicago

51. Kopf AW (1978)
Letter to the Editor.
J Dermatol Surg Oncol 4:493
52. Krementz ET (1976)
Malignant melanoma in the American Black.
Ann Surg 183:533
53. Krementz ET (1977)
Node dissection for extremity melanoma.
N Engl J Med 297:664
54. Krementz ET, Carter RD, Sutherland CM et al. (1979)
The use of regional chemotherapy in the
management of malignant melanoma.
World J Surg 9:289
55. Little JH, Davis NC (1978)
Secondary malignant melanoma in lymph nodes:
incidence, terms of occurrence and mortality.
Anst NZ J Surg 48:9-13
56. Macher E, Sorg C, Seibert E et al. (1976)
Immunologie des malignen Melanoms.
Langenbecks Arch Chir 342:353-358
57. Markman M (1980)
Survival in stage III malignant melanoma.
Letter to the Editor, Lancet 2:1090
58. Milton GW (1977)
Malignant melanoma of the skin and mucous membrane,
p 1-20, London-Edinburgh-New York

59. Nasemann T, Sauerbrey W (1981)
Lehrbuch der Hautkrankheiten und
venerischen Infektionen.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York
60. Pelloni L, Wagenknecht L, Cavalli F et al. (1981)
Prognostische Faktoren beim metastasierenden Melanom.
Onkologie 4:213-218
61. Pinsky CM (1976)
Randomized trial of bacillus Calmette-Guérin
(percutaneous administration) as surgical adjuvant
immunotherapy for patients with stage II melanoma.
Ann NY Acad Sci 277:187
62. Remy W, Stüttgen G (1972)
Die DNCB-Sensibilisierung beim Menschen in
analytischer Sicht.
Z Haut-Geschl Krh 47:361-364
63. Roses DF (1978)
Letter to the Editor.
N Engl J Med 298:223
64. Schmoeckel C (1978)
Prognostic index in malignant melanoma.
Arch Dermatol 114:871-873
65. Schmoeckel C (1980)
Der prognostische Index beim malignen Melanom.
Pathologe 1:71-78

66. Schmoeckel C, Bockelbrink A, Bockelbrink H et al. (1983)
Low- and high-risk malignant melanoma - III.
Prognostic significance of the resection margin.
Eur J Cancer Clin Oncol 19:245-249

67. Schnyder U (1970)
Zur Prognose des malignen Melanoms.
Schweiz Med Wschr 100:963

68. Schrafford-Koops H, Oldhoff J, v. d. Ploeg E et al.:
Some aspects of the treatment of primary malignant
melanoma of the extremities by isolated regional
perfusion.

69. Schrafford-Koops HJ, Oldhoff J (1981)
Überleben und Lokalrezidiv nach regionaler hyper-
thermer Perfusion.
In: Weidner F, Tonak J (Hrsg) Das maligne Melanom
der Haut.
Perimed Erlangen, S 145-150

70. Shafir R, Hiss J, Tsur H et al. (1982)
The thin malignant melanoma: changing patterns of
epidemiology and treatment. Cancer 50:817-819

71. Smogy J, Hostyonova E (1971)
Development of mortality from malignant melanoma
in Slovakia compared with Bohemia and some selected
countries.
Neoplasma (Bratisl) 13/6: 649-656

72. Sober AJ (1976)
Melanoma fact sheet. Ca-A Cancer
Journal for Clinicians 29:276

73. Stehlin JS, Giovannella BS, de Ipolyi PD et al. (1979)
Eleven years' experience with hyperthermic perfusion
for melanoma of the extremities.
World J Surg 3:305
74. Sugarbaker EV, McBride Ch M (1976)
Survival and regional disease control after
isolation-perfusion for invasive stage I melanoma
of the extremities.
Cancer 37:189
75. Teppo L (1978)
Sunlight as a risk factor of malignant melanoma
of the skin.
Cancer Vol 41, No 5:2018-2027
76. Tilkorn H, Drepper H, Peters A et al. (1981)
Die endolymphatische Radionuklidtherapie (ELRT)
In: Weidner F, Tonak J (Hrsg) Das maligne Melanom
der Haut.
Perimed Erlangen, S 119-122
77. Tonak J, Weidner F, Hoferichter S et al. (1981)
Erlanger Therapieschema. Grundlagen, Ergebnisse
und Behandlung von Rezidiven.
In: Weidner F, Tonak J (Hrsg) Das maligne Melanom
der Haut.
Perimed Erlangen, S 177-194
78. Tritsch H (1976)
Entwicklungen in der Immuntherapie des malignen
Melanoms.
Hautarzt 27:1-7

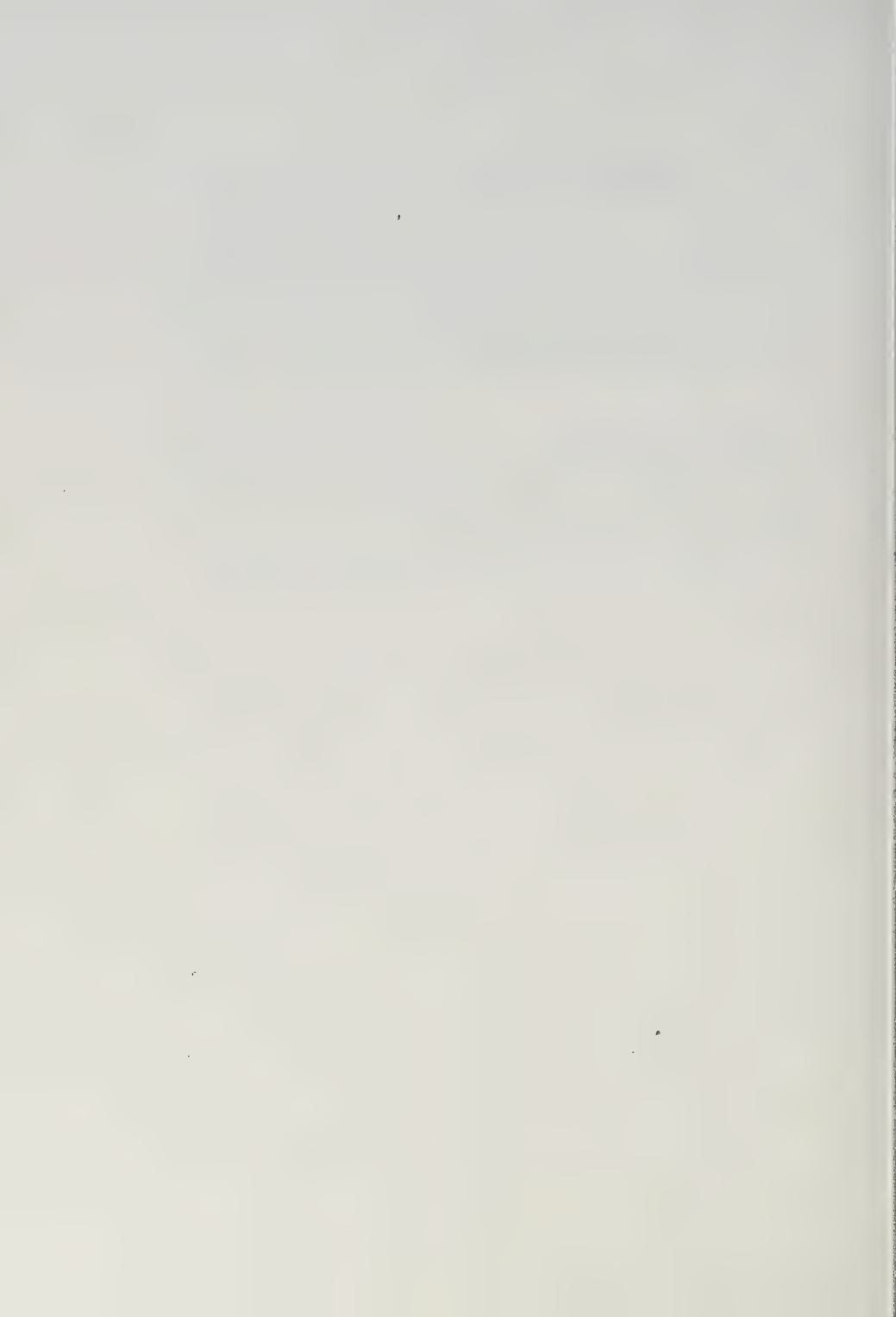
79. UICC (1973)
Clinical Oncology; Ed. by the Committee on Prof.
Educ. of UICC.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York
80. Unio Internationalis Contra Cancrum (UICC)
TNM classification of malignant tumors.
Ed by M.H.Harmer, 3rd ed UICC, Geneva, 1978
81. Veronesi U, Cascinelli N (1979)
Das Melanom der Haut.
Schweizerische Krebsliga, Bern
82. Wätzig V (1977)
DNCB-Immuntherapie zur Beseitigung von
Melanom-Hautmetastasen.
Derm Mschr 163:848-850
83. Wätzig V (1977)
Immuntherapie mit DNCB bei Mycosis fungoides.
Derm Mschr 163:56-57
84. Wanebo HJ, Fortner JG, Woodruff K et al. (1975)
Selection of the optimum surgical treatment of
stage I melanoma by depth of microinvasion: use of
the combined microstage technique (Clark-Breslow).
Ann Surg 182:302
85. Wanebo HJ (1978)
Letter to the Editor.
N Engl J Med 298:222
86. Weidner F, Djawari D (1979)
Adjuvante DNCB-Immunotherapie beim malignen Melanom.
Z Hautkr 54:436-443

87. Weidner F, Altendorf A, Neumüller G (1981)
In: Weider F, Tonak J (Hrsg) Das maligne Melanom.
Perimed Erlangen, S 75-84
88. White JE (1961)
Cancer in the skin of Negroes.
A review of 31 cases.
J Amer Med Ass 178:845
89. Windhorst D (1978)
International registry of tumor immunotherapy:
the contributions of an information service to
a new speciality. In: Immunotherapy of cancer.
Present status of trial in man, 615, edit by W.D.
Terry and D. Windhorst, Raven Press, New York
90. Yarnold JR, Cochrane JPS (1980)
Malignant melanoma: significance of disease-free
interval.
British Journal of Radiology 53:1068-1070

7. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr.Ch.Schmoeckel für die freundliche Überlassung des Themas und für die jederzeit gewährte Unterstützung bei der Durchführung, Abfassung und dem Abschluß dieser Arbeit.

Herrn Prof.Dr.med.Dr.h.c.mult.O.Braun-Falco danke ich für die Arbeitsmöglichkeit an der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München.



8. LEBENS LAUF

Name: M ü l l e r , geb. Weber
Vorname: Sabine Johanna
Geburtsdatum: 12. Dezember 1959
Geburtsort: Landshut

Eltern: Dr. Hugo Weber, Studiendirektor
Theresia Weber, geb. Onderka

Familienstand: Verheiratet seit Juli 1984 mit
Dr. Walter Müller, Oberstabsarzt

1 Kind
Benedikt Andreas, geb. 29. März 1987

Schulbildung:

1966 - 1970 Schule an der Führichstraße in München
1970 - 1978 Luise-Gymnasium in München
1978 Abitur

Berufliche Ausbildung:

1978 - 1984 Studium der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität München

1980 Ärztliche Vorprüfung

1981 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1983 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1984 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

17.10.1984 Approbation als Arzt

Weiterbildung:

Januar 1985 - Chirurgische Abteilung des
April 1986 Kreiskrankenhauses in Weißenhorn

Seit Mai 1986 Innere Abteilung des Krankenhauses
in Weilheim



